

THESIS

MUNICH

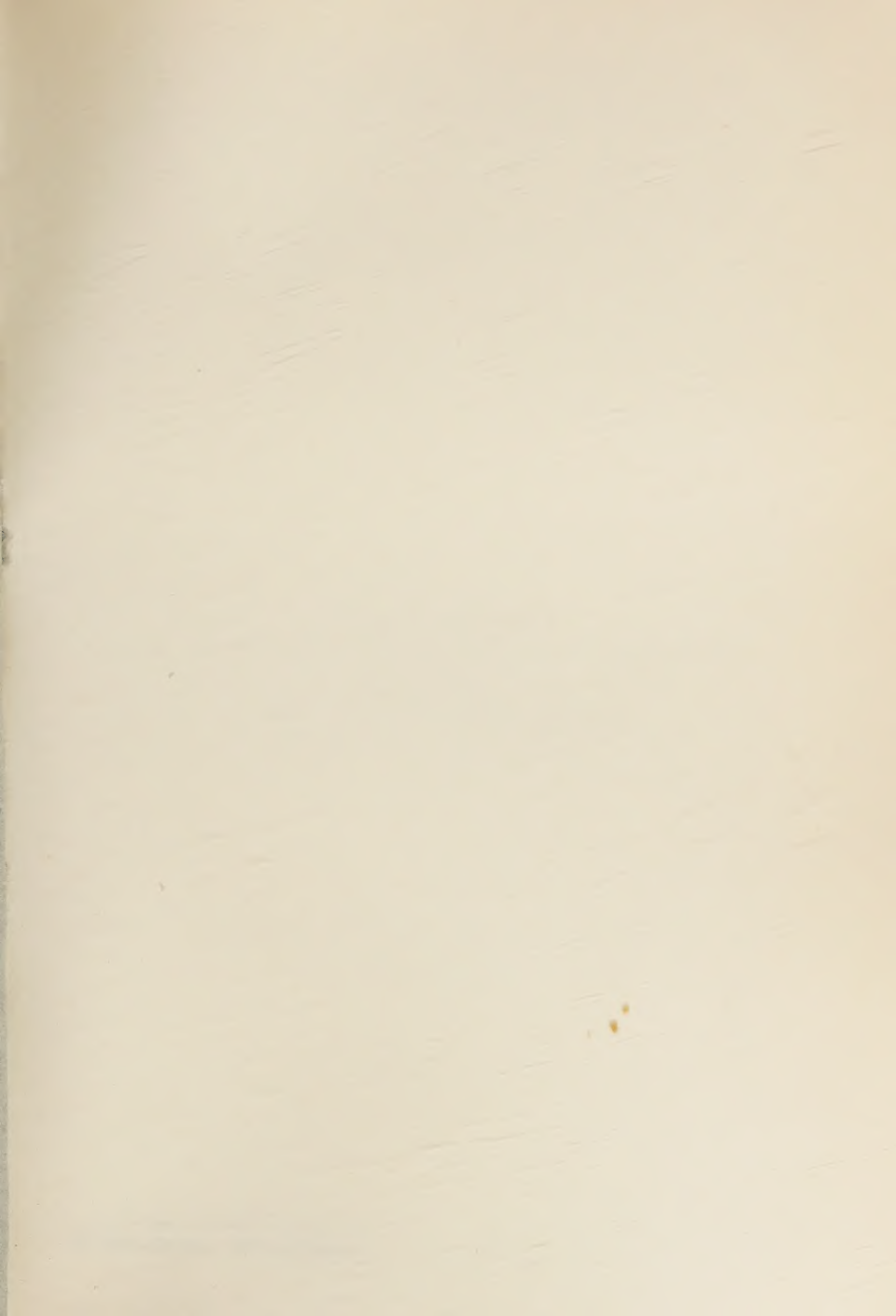
1966

CARCINOMATÖSE, NICHTMETASTATISCHE
ENCEPHALONEUROMYOPATHIE

Urda Niethardt

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.







Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0118

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Kommissarischer Direktor: Professor Dr. M. KAESS

CARCINOMATÖSE, NICHTMETASTATISCHE
ENCEPHALONEUROMYOPATHIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Urda Niethardt, geb. Künzle
aus Groß-Kuhren

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. E. FRICK
Mitberichterstatter:	Professor Dr. M. KAESS
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 11. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	5
PROGREDIENTE MULTIFOCAL E LEUKOENCEPHALOPATHIE	6
ENCEPHALOMYELITIS	7
KLEINHIRNRINDENDEGENERATION	9
GEMISCHTE FORMEN	13
DIE SENSIBLE UND MOTORISCHE NEUROPATHIE	14
Sensible Neuropathie	15
Motorische Neuropathie	17
Sensorisch-motorische Neuropathie	17
NEUROMUSKULÄRE STÖRUNGEN	18
Dermatomyositis	18
Myopathie	19
Myasthenic Syndrome	20
DIE AMYOTROPHE LATERALSCLEROSE	22
PSYCHISCHE STÖRUNGEN	23
WERNICKE KRANKHEIT	23
LIQUOR CEREBRALIS	25
VORKOMMEN DER CARCINOMATÖSEN ENCEPHALONEURO-MYOPATHIE	26
THERAPIE	28
EIGENE FALLBEOBACHTUNGEN	29
DISKUSSION DER FÄLLE	32
THEORIEN ÜBER DIE URSACHE	35
ZUSAMMENFASSUNG	41
LITERATURVERZEICHNIS	43

Seit Ende des vorigen Jahrhunderts kennt man das Krankheitsbild eines Bronchialcarcinoms mit gleichzeitiger Beteiligung des Zentralnervensystems ohne nachweisbare Metastasen. Die ersten Arbeiten stammen von OPPENHEIM 1888 (85), NONNE (81) 1900, HASSIN et al. (56) 1922. 1919 beschreibt BROUWER (21) erstmals eine Kleinhirnrindendegeneration in Verbindung mit einem Malignom; später folgten andere Arbeiten. PARKER et al. (88) 1933 und GREENFIELD (54) 1934 sahen bei ihren Patienten neben der Kleinhirnrindendegeneration außerdem noch eine sensible Neuropathie.

Die bekannteste Arbeit aus der neueren Zeit über dieses Krankheitsbild stammt von DENNY-BROWN (38) 1948, der zwei Fälle einer sensorischen Neuropathie mit Muskelatrophie bei einem Bronchialcarcinom beschreibt. Seit der Zeit häufen sich die Arbeiten. Die veröffentlichten Fälle sind größtenteils Einzelbeobachtungen, und die Autoren beschränken sich auf die Schilderung der Symptome und pathologischen Befunde. Erst HEATHFIELD et al. (58) 1954, HENSON et al. (60) 1954 und BRAIN et al. (17) 1958 bringen eine größere Anzahl von Fällen heraus und sind damit erstmals in der Lage, eine Einteilung der verschiedenen neurologischen Komplikationen bei der carcinomatösen Encephaloneuromyopathie, nach der die später veröffentlichten Beobachtungen eingeordnet werden können, vorzunehmen.

Allen diesen neurologischen Störungen ist eines gemeinsam: Sie kommen in Verbindung mit einem Malignom vor, treten Wochen, Monate oder Jahre vor Manifestwerden des Tumors auf (GARLAND et al. (51); SCHERBEL et al. (106)) und können das Krankheitsbild so stark bestimmen, daß der Tumor häufig erst bei der Sektion gefunden wird (ROWLAND (101)). Hinzu kommt noch, daß das zugrundeliegende Carcinom meistens so klein ist, daß sein Nachweis zu Lebzeiten des Patienten nicht gelingt.

Die neurologische Symptomatik kann vom Cerebrum, vom Cerebellum, dem Hirnstamm, dem Rückenmark, den peripheren Nerven und dem neuromuskulären System ausgehen. Im folgenden sollen die einzelnen Krankheitsbilder klinisch und pathologisch-anatomisch beschrieben werden. Die Beschreibung der einzelnen Fälle schließt jedoch nicht aus, daß es gleichzeitig zum Befall mehrerer Gebiete des Zentralnervensystems kommen kann, obwohl nach BRAIN et al. (17) 1958 einige Krankheitsbilder andere ausschließen. So wurden häufig Kombinationen von Kleinhirnrindendegenerationen mit Neuropathien oder von Neuropathien mit Myopathien, nie jedoch Neuro- und Myopathien mit Leukoencephalopathien beobachtet (REISNER (94); BRAIN et al. (17)).

Das Bild der progredienten multifocalen Leucoencephalopathie in Verbindung mit einem Carcinom ist erst in den letzten Jahren bekannt geworden. Die meisten, eine progrediente multifocale Leucoencephalopathie verursachenden neoplastischen Erkrankungen sind Systemerkrankungen, wie die Leukämie, Morbus Hodgkin, das Lymphosarkom und die Retikuloen (ASTRÖM et al. (7) 1958; CAVANAGH et al. (30) 1959; LLOYD et al. (74) 1959; SMITH (117) 1959; DOLMAN et al. (41) 1961; SIBLEY et al. (114) 1961; ROWLAND et al. (101; 102) 1963 und 1964; WINKELMAN et al. (130) 1941; GALLAI et al. (50) 1963; DEEP et al. (37) 1964). Soweit bekannt, wurden erst zwei Fälle einer progredienten multifocalen Leucoencephalopathie mit einem Carcinom beobachtet: FISHER (48) 1961 bei einem Lungenkarzinom und RICHARDSON (95) 1961 bei einem Mammacarcinom.

Der Verlauf der Erkrankung ist kurz; innerhalb von 3 - 6 Monaten nach Manifestwerden der neurologischen Symptomatik führt das Leiden zum Tode (RICHARDSON (95); ROWLAND et al. (101)). Der Beginn der neurologischen Ausfälle ist ganz unabhängig von der Dauer des Bestehens der Grundkrankheit. In der Hauptsache ist dabei das Großhirn befallen, doch gibt es auch Einzelbeobachtungen, bei denen ebenfalls das Kleinhirn und der Hirnstamm betroffen sind (LAWLER (69) 1964; ROWLAND (101) 1963).

Es werden auch drei Fälle beschrieben, bei denen Herde im Rückenmark gefunden worden sind (CAVANAGH et al. (30); FISHER et al. (48); HEADINGTON et al. (57)).

Wie schon aus dem Namen hervorgeht, sind die Herde diffus verstreut und somit ist auch das klinische Bild bunt und unübersichtlich. Es werden beobachtet: Hemiparese, die sich bis zur Tetraparese im Endstadium ausdehnen kann (ROWLAND et al. (101); RICHARDSON (96)), Ataxien, Paresen und Bewegungsstörungen einzelner Muskelgebiete, Sehstörungen, totale Erblindung, Aphasie, Dysarthrie und Demenz (RICHARDSON (95) und (96); FISHER et al. (48); ROWLAND et al. (101)). Krampfanfälle wurden bei diesem Krankheitsbild nur zweimal gesehen (MANCALL 1961; HEADINGTON et al. (57)).

Bei Mitbefall des Kleinhirns stehen Ataxie, Schwindel und Dysarthrie im Vordergrund (RICHARDSON (96)).

Pathologisch-anatomisch beherrschen makroskopisch die mehr oder weniger großen Herde das Bild, die einzeln auftreten oder ineinander übergehen können. Daneben gibt es auch mikroskopisch kleine Herde.

Histologisch fällt eine Demyelinisation unterschiedlichster Grade auf. Die Astrocyten sind stark vergrößert und die Kerne völlig verändert, gelegentlich sieht man in diesen Zellen auch Mitosen (RICHARDSON (95); (96); FISHER et al. (48); ASTRÖM et al. (7); REISNER et al. (94)).

Die Hyperplasie der Astrocyten und die Mitosen lassen nach REISNER (94) und RICHARDSON (95); (96) an ein neoplastisches Geschehen denken. RICHARDSON (96) hält die Veränderungen der Astrocyten für ein Hauptsymptom der bei einem Malignom vorkommenden progredienten multifocalen Leukoencephalopathie (bei 81 % seiner Fälle). Auch die Oligodendrocyten sind verändert. Ihre Kerne sind stark vergrößert und zeigen verschiedene Kerneinschlüsse, die teilweise homogen und teilweise fragmentartig auftreten und sich unterschiedlich anfärben lassen (RICHARDSON (96); REISNER (94)). RICHARDSON (96) beschreibt, daß sich diese veränderten Kerne nur am Rande eines solchen Herdes finden, das Zentrum jedoch völlig frei sei. Er schließt daraus, daß diese Kerne und Zellen nicht lebensfähig seien und sehr bald zu Grunde gingen.

Die Gefäße und das Zwischengewebe zeigen keinerlei Veränderungen. Gelegentlich, nach RICHARDSON (96) in der Hälfte der Fälle, sieht man um die Gefäße herum Leukozyten - und Lymphozytenherde, die man auch in den später beschriebenen Formen immer wieder findet. RICHARDSON (96) hält das nicht für ein Hauptmerkmal der carcinomatösen nichtmetastatischen progressiven multifocalen Leukoencephalopathie.

Dieser Erkrankung liegt, im Gegensatz zu den jetzt folgenden Formen, meistens eine Systemerkrankung zu Grunde (Retikulose, Leukämie u. s. w.), die schon bekannt ist und dem neurologischen Bild um Jahre vorausgehen kann. Bei den übrigen Encephaloneuromyopathien beherrscht die neurologische Symptomatik das Bild und maskiert häufig das Neoplasma. Da aber auch die progressive multifocale Leukoencephalopathie schon zweimal in Verbindung mit einem Carcinom, das durch die Neurologie völlig verdeckt worden war, beobachtet worden ist, ist eine Beschreibung in diesem Rahmen wohl gerechtfertigt.

DIE ENCEPHALOMYELITIS

Die ersten Berichte über entzündliche Veränderungen am Zentralnervensystem bei der carcinomatösen Neuromyopathie stammen von GREENFIELD (54) 1934 und BRAIN et al. (18) 1951. Die Autoren halten diese Entzündungserscheinungen für eine Reaktion auf die starke Degeneration des Nervengewebes. 1954 beschreiben HENSON et al. (60) zwei Patienten mit einem Carcinom und dem klinischen Bilde des Hirnstamm- und Rückenmarkbefalls. Bei der Sektion findet sich histologisch der Befund einer chronischen progressiven Poliomyelitis. 1965 berichten HENSON et al. (59) über fünf weitere Fälle einer Encephalomyelitis bei einem Carcinom. Das gesamte bis dahin zur Verfügung stehende Material, das die Autoren unter dieser Überschrift zusammenstellen, besteht aus insgesamt zehn Fällen. Von diesen zehn Kranken hatten acht ein Bronchialcarcinom, eine Patientin ein Mammacarcinom und eine Patientin ein Uteruscarcinom.

Die ersten Krankheitserscheinungen, deretwegen die Patienten den Arzt aufsuchen, sind meistens Sensibilitätsstörungen. Einige Kranke geben ein Kribbeln und Stechen in den Händen und Füßen an, andere ein stumpf- und handschuhförmiges Taubheitsgefühl und wieder andere ein schmerzhaftes Brennen an. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Unsicherheit und Schwäche in den Armen, später auch in den Beinen. Die Patienten werden wegen der Schwäche teilweise bettlägerig oder müssen sich füttern lassen (HENSON et al. (59)). Bei fast allen Kranken fehlen die Sehnenreflexe, gelegentlich ist auch ein Fasciculieren zu beobachten. Einige Fälle weisen einen leichten Nystagmus in beiden Ebenen auf. HENSON et al. (59) beschreiben eine Beobachtung mit Schwindel, Erbrechen, Übelkeit und Schluckstörungen. Die Hirnnerven können ebenfalls mitbetroffen sein.

Makroskopisch weisen fast alle beschriebenen Fälle bei der Sektion eine Lymphocyteninfiltration der Leptomeningen im gesamten Hirnbereich auf. Der übrige Befund ist unauffällig. Mikroskopisch unterteilen HENSON et al. (59) die Befunde in folgende vier Hauptgruppen:

1. Encephalitis hauptsächlich der Hippocampusformation, des nucleus amygdaloides, des Cingulus und des Orbitalcortex. Mikrogliaknötchen und Lymphocytenansammlungen finden sich in dieser Gruppe hauptsächlich im Bereich der angegebenen Regionen. Gelegentlich sieht man in den betroffenen Gebieten auch einen geringen Zellverlust.
2. Bulbärecephalitis, Befall vorwiegend des unteren Hirnstammes. Es kommt meistens zu entzündlichen Veränderungen im Ponsbereich und in der Medulla oblongata. So sieht man unterschiedlichen Befall der Kerne am Boden des 4. Ventrikels, der unteren Oliven, des Vestibulariskernes, des Vaguskernes und sämtlicher anderer Hirnnervenkerne. Alle Gebiete zeigen einen Zellverlust, eine diffuse oder knötchenförmige Proliferation der Mikroglia und unterschiedlich stark ausgeprägte Lymphocytenansammlungen um die Gefäße herum.
3. Hierbei handelt es sich um eine Myelitis mit Befall der Vorderhornzellen auf verschiedenen Höhen mit Verlust der Zellen. Es kommt zu einem starken Verlust der Markscheidenfasern in den Hinterstrangssäulen, vereinzelt findet man Restfasern. In die degenerierten Tractus sind zahlreiche vergrößerte Körnchenzellen eingestreut. Entzündungszeichen, Lymphocytenansammlungen besonders um die Gefäße herum und Mikroglia, diffus und in Knötchenform, sieht man vorwiegend in den Vorderhörnern und der grauen Substanz, wo es in den betroffenen Segmenten zu einem starken Verlust der Vorderhornzellen gekommen ist.

4. Mit dieser Gruppe bezeichnen HENSON et al. (59) die Ganglio-Radiculitis, bei der es zum Befall der Hinterwurzeln, einer Wallerschen Degeneration der Hintersäulen und der peripheren Nerven kommt. Man sieht hier einen Verlust der Markscheidenfasern in den Hinter- und Vorderwurzeln, einen Nervenzellverlust und degenerative Veränderungen in den überlebenden Zellen mit Kapselproliferation, Phagocytose und zahlreichen Restknötchen. Auch fleckförmige Lymphocytinfiltrationen werden beobachtet. An den peripheren Nerven fällt eine Waller'sche Degeneration auf mit Verlust der Fasern - teilweise bis vollständig - und endoneuraler Fibrose in den atrophischen Bündeln. Die Muskeln zeigen den typischen Befund einer neuralbedingten Atrophie.

Alle diese in Einzelgruppen zusammengefaßten Symptome können gleichzeitig bei einem Patienten auftreten, wobei natürlich die eine oder andere Gruppe besonders stark ausgeprägt sein kann.

Die Dauer des Krankheitsprozesses wird von HENSON et al. (59) für 5 - 20 Monate angegeben, sie ist abhängig von dem Grundleiden. HENSON et al. (59) haben auch schon einen Stillstand gesehen. Bei Patienten mit starkem Befall des Hirnstammes kommt es natürlich von Seiten des Zentralnervensystems zum Exitus. HENSON et al. (59) sind außerdem der Meinung, daß der aktive Prozess der Encephalomyelitis nach einigen Monaten ausbrennen kann. Der Beweis ist bei so wenigen Beobachtungen allerdings noch nicht zu führen.

DIE KLEINHIRNRINDENDEGENERATION

Die ersten Berichte einer Kleinhirnrindendegeneration bei einem Neoplasma ohne Metastasen im Hirnbereich stammen von BROUWER 1919 (21) bei einem polymorphzelligen Sarkom des Beckens; LHERMITTE (73) 1922 bei einem Pancreas-carcinom; CASPER (28) 1929 bei einem Mammacarcinom; PARKER et al. (88) 1933 bei einem Ovarialcarcinom und GREENFIELD (54) 1934. Später folgten Beobachtungen von ALESSI (3) 1940; BROUWER et al. (22) 1947; BRAIN et al. (18) 1951; DOWNIE (43) 1955; AUTH et al. (8) 1957; BOCIAN et al. (13) 1957; BRAIN et al. (17) 1958; Mc DONALD (42) 1961; BRAIN (15) 1963 und VICTOR et al. (123) 1959.

Bei den ersten Veröffentlichungen handelt es sich lediglich um eine Beschreibung des klinischen Bildes und des pathologischen Befundes. Später, als mehrere Beobachtungen bekannt waren, begann man, das Malignom in die Ätiologie der Kleinhirnrindendegeneration mit einzubeziehen (ZÜLCH (133)).

ZÜLCH (133) gliedert die Kleinhirnrindendegeneration oder -atrophie in fünf Gruppen:

1. Die chronische Greisenatrophie
2. Eine Gruppe von Fällen mit offenbar exogener Auslösung und akutem Verlauf. Es handelt sich um Fälle, die meist ebenfalls in höherem Alter auftreten, im Gefolge einer neoplastisch bedingten Kachexie. Die Verläufe sind kurz, da der auslösende Prozess meist das Lebensende herbeiführt.
3. Akute oder subchronische Auslösung während einer akuten oder chronischen Erkrankung (Lues, Tbc).
4. Störung der Kleinhirnfunktion seit dem Kindesalter.
5. Familiäre Fälle.

ZÜLCH (133) ordnet die durch ein Neoplasma bedingte Kleinhirnrindendegeneration in die Gruppe 2, die sich durch einen akuten Verlauf auszeichnet, Diese Beobachtung kann von den meisten Autoren bestätigt werden, da die neurologische Symptomatik fast immer einen progredienten Verlauf zeigt und die Patienten innerhalb eines Jahres versterben (MURRI (76); CASPER (28); BROUWER (21); GREENFIELD (54); ZÜLCH (133); ALESSI (3); MUNCH-PETERSEN (75); BRAIN (18)). Da jedoch auch einige Autoren ein über mehr als 12 Monate sich hinziehendes Leiden beobachtet haben (PARKER et al. (88) : 27 Monate; KENNARD (64) : 18 Monate; ZÜLCH (133) : 19 Monate; BROUWER (21) : 14 1/2 Monate), muß man die durch ein Neoplasma bedingte Kleinhirnrindendegeneration wohl auch in die Gruppe 3 nach ZÜLCH (133) einordnen, die durch einen akuten oder chronischen Verlauf gekennzeichnet ist. BRAIN et al. (18; 19; 20) und AUTH et al. (8) beschreiben auch einen Stillstand und sogar eine teilweise Remission der neurologischen Symptome, die sowohl spontan als auch nach Entfernung des Tumors aufgetreten sei. Es handelt sich hierbei jedoch um zwei Einzelbeobachtungen. Gewöhnlich ist das Bild der carcinomatösen Kleinhirnrindendegeneration progredient und alle beobachteten Patienten waren kurz vor ihrem Tode mehr oder weniger hilflos und ans Bett gefesselt.

Eine Beziehung zwischen der Größe des neoplastischen Prozesses und der Ausdehnung der neurologischen Symptomatik kann bis heute von keinem der Autoren hergestellt werden (BRAIN et al. (17); HENSON et al. (60); BRAIN (15)). Die neurologischen Ausfälle können bis zu drei Jahre vor Manifestwerden des Tumors auftreten, sie sind jedoch auch erst nach erfolgter Operation beobachtet worden (HENSON (60); BRAIN et al. (17); BRAIN (18)).

Klinisch werden von allen Autoren im Beginn der Erkrankung fast immer dieselben Störungen angegeben. Im Vordergrund steht eine im Krankheitsverlauf immer stärker werdende Unsicherheit beim Gehen, verbunden mit einer Schwäche in den Beinen und später auch in den Armen, Drehschwindel und Koordinationsstörungen. Die anfängliche Schwäche in der Extremitätenmuskulatur führt im weiteren Verlauf zu einer völligen Bewegungsunfähigkeit und Hypotonie. Hinzu kommt mit fast ausnahmsloser Regelmäßigkeit eine Sprachstörung, die GREENFIELD (54) und ZÜLCH (133) als skandierend beschreiben, BROUWER (22) als

unsaubere Artikulation. Alle Patienten leiden gegen Ende der Erkrankung unter einer Dysarthrie (BROUWER (22); GREENFIELD (54); ZÜLCH (133); PARKER et al. (88); ROWLAND et al. (101); BRAIN et al. (17; 18)), die bis zur völligen Unverständlichkeit gehen kann (BRAIN et al. (19; 20). Zu den Anfangssymptomen gehört auch sehr häufig ein Nystagmus (PARKER et al. (88); BRAIN (19; 20)), obwohl er nicht zu den Hauptmerkmalen gehört. BRAIN et al. (20) beobachteten ihn bei vier von 19 Patienten in allen Richtungen, bei 5 Patienten nur angedeutet. Einige Autoren bemerken bei ihren Kranken einen Intentionstremor beim Finger-Nasen-Versuch oder einen Schütteltremor des Kopfes (GREENFIELD (54); BROUWER (22); PARKER et al. (88); ZÜLCH (133)). Die Reflexe können bei allen Patienten seitengleich und regelrecht ausgelöst werden, Sensibilitätsstörungen werden nie gesehen.

Viele Autoren beobachteten bei ihren Fällen außer den reinen Kleinhirnzeichen auch eine Kombination der Kleinhirnrindendegeneration mit psychischen Störungen, die ebenfalls schon ziemlich früh auftreten. Allen anderen Ausfallserscheinungen voran wird eine im Verlauf der Erkrankung immer stärker werdende Demenz beobachtet (BRAIN et al. (18); BRAIN (17); GREENFIELD (54). Gelegentlich beginnt das Krankheitsbild mit einer Depression (PARKER (88)) oder einer motorischen Unruhe (BRAIN et al. (17; 18)).

Sämtliche beschriebenen Fälle zeigten bei der Sektion makroskopisch keinerlei Veränderungen. Das gesamte Gehirn einschließlich Kleinhirn und Rückenmark waren normal groß, zeigten keinerlei Gewichtsunterschiede bei Vergleichsbestimmungen und unterschieden sich auch in Form, Farbe und Aufbau nicht von Patienten ohne diese neurologische Symptomatik (PARKER et al. (88)).

Histologisch fällt ein die ganze stratum gangliosum Schicht befallender Verlust der Purkinje-Zellen auf. Auf weiten Strecken fehlen diese völlig, und in einigen Lamellen finden sich nur hier und da verstreut einige Zellen, die dann größtenteils eine Degeneration aufweisen. Nur sehr wenige Lamellen werden als ganz verschont beschrieben (BROUWER et al. (22)). Der vermis cerebelli ist an diesem Prozeß genauso stark beteiligt wie die beiden Kleinhirnhemisphären (BROUWER et al. (22); BRAIN et al. (18); ZÜLCH (133)). Bei Silberpräparaten fällt auf, daß die Korbgeflechte, die aus den Kletterfasern und den Achsenzyklindern der Körbchenzellen aus der zona molecularis gebildet werden, zwar sehr gut zu sehen sind, daß diese aber völlig leer sind. Daran kann man ersehen, daß sich die Veränderungen der Kleinhirnrinde wirklich nur auf die Schicht der Purkinje-Zellen beschränken (BROUWER et al. (22); ZÜLCH (133); BRAIN et al. (18); PARKER et al. (88); GREENFIELD (54)). Die übrigen Schichten der Kleinhirnrinde, die zona molecularis und die zona granularis, sind nicht verändert, und auch die Zellen zeigen keinerlei Differenzen gegenüber Kontrollpräparaten. ZÜLCH (133) und BRAIN et al. (17) haben bei je einem ihrer beschriebenen Fälle eine fragliche

Verringerung der Körnchenzellen gesehen. Auch LEIGH et al. (71) beobachteten eine Degeneration der Granulosa-Schicht des Cerebellum bei 8 Fällen mit einem Carcinom. Das Mark und die Kleinhirnerne mit Ausnahme des nucleus dentatus zeigen ebenfalls keine Veränderungen. Im nucleus dentatus werden von einigen Autoren ein Zellverlust (HENSON et al. (60); HEATHFIELD et al. (58)) und auch Faserverlust beschrieben (BROUWER et al. (22)). Eine Degeneration der oberen Kleinhirnbrückenarme beobachten GREENFIELD (54); KENNARD (64); BROUWER et al. (22); MUNCH-PETERSEN (75). Andere Autoren können keine Veränderungen feststellen (BROUWER (22); BRAIN et al. (18)).

Neben diesen das Kleinhirn selbst befallenden Veränderungen werden von einigen Autoren Lymphocyteninfiltrate in den Meningen und um die Gefäße des Kleinhirns herum gesehen (GREENFIELD (54); BROUWER et al. (22); BRAIN et al. (18); HENSON et al. (60); HEATHFIELD et al. (58)). BRAIN et al. (18) halten das eher für eine Reaktion auf die rapide Degeneration der Hirnsubstanz ("symptomatisch" in Spielmeyer's Sinn), als daß es irgendeine ätiologisch wichtige Bedeutung im Zusammenhang mit dem Neoplasma habe. VICTOR et al. (123) sind dergleichen Meinung, sie beschreiben die Veränderungen als wahrscheinlich sekundär oder reaktiv, die nicht auf eine infektiöse Ätiologie hinweisen würden.

Am Großhirn, Hirnstamm und am Rückenmark werden von den Autoren keine Veränderungen gesehen. Lediglich SCHROEDER et al. (107) 1928 beobachteten eine Zerstörung der inneren Oliven, viele Neuronen fehlten, von anderen waren nur noch Reste vorhanden. BUCHANAN et al. (24) 1947 berichten ebenfalls über einen Fall mit Degeneration der Kerne bei einer Kleinhirnrindendegeneration.

Bei diesem Krankheitsbild kann für die Kleinhirnmittelbeteiligung ein pathologisch-anatomisches Substrat in dem Verlust der Purkinje-Zellen angenommen werden, für die gleichzeitige Affektion des Großhirns fehlt jedoch jeder morphologische Befund, der auch bei dem später beschriebenen Bild der reinen psychischen Störung vermißt wird.

Erstaunlich bei diesem Bild ist das Diffuse der Zerstörungen, z. B. im Gegensatz zur cerebellären Rindendegeneration bei Alkoholikern (ADAMS et al.). Bei diesen sind die Läsionen viel umschriebener. Vielleicht, weil irgendein anatomischer Faktor die Ausweitung begrenzt, der bei einer carcinomatösen Zerstörung nicht besteht oder nicht beachtet wird, sondern wobei das gesamte Kleinhirn der Noxe ausgeliefert zu sein scheint. Es sieht so aus, als ob die Zerstörung des Kleinhirns schnell und nicht rückgängig zu machen vor sich geht.

Die Symptomatik der subacuten Kleinhirnrindendegeneration, die beim Carcinom das klinische Bild beherrscht, kommt weder klinisch noch pathologisch-anatomisch isoliert vor (BRAIN et al. (19; 20)).

Wie schon GREENFIELD (54) 1934 in seiner Arbeit beschreibt, gibt es neben der reinen Kleinhirnrindendegeneration das viel häufigere Auftreten eines gemischten Bildes von Kleinhirnrinden- und spinalen- oder Hirnstammsymptomen. In diese Gruppe fällt natürlich auch die Kombination mit psychischen Störungen, da jedoch in der Literatur die psychische Beteiligung immer mit angegeben wird, wird das Krankheitsbild unter der Kleinhirnrindendegeneration zusammengefaßt. GREENFIELD (54) spricht bei den gemischten Formen auch von einer subacuten spino-cerebellaren Degeneration. Dieser Name wird von vielen Autoren auch übernommen, da die reine Kleinhirnrindendegeneration fast nicht vorkommt. 1951 bezieht BRAIN (18) diese gemischte Form noch mit in die Kleinhirnrindendegeneration ein, in seiner das ganze Krankheitsbild umfassenden Arbeit 1958 trennt er diesen Teil jedoch ab und bezeichnet ihn als "mixed forms".

Im klinischen Bild findet man nebeneinander Kleinhirnsymptome, Hirnstammzeichen und spinale Ausfälle. Die Kleinhirnzeichen sind weniger stark ausgeprägt als in dem im vorigen Kapitel beschriebenen Krankheitsbild. Hinzu kommen als Einzelbeobachtungen Ophthalmoplegie (BRAIN et al. (17; 19; 20)), oropharyngeale Schwäche, 11 von 19 Patienten haben Schluckstörungen (BRAIN et al. (19; 20)), die so gravierend werden, daß auf Sondennahrung übergegangen werden muß (BRAIN et al. (18; 19; 20)), Ptosis, Bulbärparalyse und Diploie (BRAIN (18; 19)). Häufiger sind Kombinationen mit peripheren Neuropathien. GREENFIELD (54), BRAIN et al. (18) und PARKER (88) berichten über Schmerzen in den Extremitäten, die GREENFIELD (54) als einschließend und BRAIN et al. (18) als krampfartig beschreiben und die teilweise so stark gewesen sein sollen, daß die Patienten davon nachts aufgewacht seien. Einige Autoren beobachten auch eine Schwäche der Sehnenreflexe oder sogar teilweise Reflexverlust (AUTH (8); BRAIN et al. (17; 19)). BRAIN et al. (19) berichten über eine Hyperreflexie, die sie auf degenerative Veränderungen des tractus corticospinalis beziehen. Mißempfindungen, wie Kribbeln (BRAIN et al. (17; 19) und Sensibilitätsstörungen werden ebenfalls angegeben.

Pathologisch-anatomisch ist das Bild bunt und alle Kombinationen sind möglich: Fehlen der Purkinje-Zellen in mehr oder weniger ausgeprägtem Maße, Zelldegenerationserscheinungen in den Kleinhirnkernen, wie dem nucleus dentatus (GREENFIELD (54); HENSON et al. (60); BRAIN et al. (17)), Faserverlust der oberen Kleinhirnbrückenarme (BRAIN et al. (17)). Der nucleus subthalamicus kann alleine befallen sein (GREENFIELD (54); BRAIN (18); HENSON et al. (60)), es sind auch Zerstörungen der inneren Olive beschrieben worden (BARRAQUER-BORDAS et al. (9); SCHROEDER et al. (107)). GREENFIELD (54) sah eine Degeneration des corpus

Luysii. Hinzu kommt ein mehr oder weniger starker Befall des Rückenmark; Degeneration der langen Rückenmarksbahnen (CASPER (28); GREENFIELD (54); ZÜLCH (133); BRAIN et al. (18)), der Kleinhirnrückenmarksbahnen (BRAIN et al. (18)) und der Pyramidenbahnen (HENSON et al. (60); HEATHFIELD et al. (58)). BRAIN et al. (18) schreiben, daß die Degeneration vor allem gewöhnlich die direkten spino-cerebellaren Tractus betreffen. Am nächst häufigsten seien die Hinterhornsäulen befallen. Den Autoren fällt weiter auf, daß die Pyramidendegeneration in der Medulla oblongata schwach und bedeutend stärker in den lumbalen Segmenten des Rückenmarks seien. GREENFIELD (54) beobachtet außerdem noch Degenerationserscheinungen an den hinteren Nervenwurzeln.

BRAIN et al. (19) glauben, daß es in vielen Fällen von Kleinhirnrindendegeneration, bei denen es zu einer Muskelschwäche, Reflexverminderung oder Verlust von Sehnenreflexen kommt, es häufig gleichzeitig zu einer Degeneration der motorischen Ganglienzellen gekommen ist. Sie beschreiben eine Beobachtung, wo der Patient Ptosis, Ophthalmoplegie, Schwäche der Gesichts- und Gaumenmuskulatur und Atrophie und Schwäche der Extremitätenmuskulatur hatte. Bei der Autopsie fanden sich Ganglienzelldegenerationen der Oculomotoriusnerven, in den Kernen der Medulla und in den Vorderhörnern des Rückenmarks.

HENSON et al. (60) nennen dieses bunte Bild von Kleinhirn-, Hirnstamm- und Rückenmarksbefall "That of a chronic progressive poliomyelitis".

Alle Autoren beobachten auch in diesen Fällen eine zelluläre Infiltration der Meningen und in der Umgebung der Gefäße des Kleinhirns und des Rückenmarks.

SENSIBLE UND MOTORISCHE NEUROPATHIE

Da sich die einzelnen Autoren über die Bezeichnung der Polyneuritis nicht einig sind, findet man in der Literatur verschiedene Namen für das gleiche Krankheitsbild. Die Uneinigkeit über die Benennung ist wohl daraus zu verstehen, daß sich bis heute noch kein sicherer Nachweis über die Ursache und die dazu erforderlichen Substrate auf morphologischer Basis hat erbringen lassen. Einige Autoren bleiben bei der Bezeichnung der carcinomatösen Polyneuritis, andere, da bis jetzt keine Entzündungszeichen gefunden wurden, sprechen von Polyneuropathie. Da jedoch meistens früher oder später die Muskeln in diesen Krankheitsprozeß mit einbezogen werden, finden wir in der Literatur auch häufig den Namen Neuromyopathie.

Die ersten Berichte über eine carcinomatöse Polyneuropathie stammen von OPPENHEIM (85) 1888; WEBER et al. (125) 1933 und WYBURN-MASON (132) 1948. Die bekannteste Arbeit der letzten Zeit ist von DENNY-BROWN (38) 1948 veröffentlicht worden. Er schildert darin 2 Fälle von sensorischer Neuropathie mit Muskelatrophie bei einem Bronchialcarcinom. Später folgen die Arbeiten von

LENNOX et al. (72) 1950; DOGSON et al. (39) 1953; ELKINGTON (46) 1952; UEHLINGER (121) 1957; NORRIS et al. (83) 1964; NEWMAN et al. (80) 1965 und vielen anderen.

Bei der Polyneuropathie tritt die neurologische Symptomatik ebenfalls Monate bis Jahre vor Manifestwerden eines Malignoms in Erscheinung. HENSON et al. (60) berichten von 19 Fällen, bei denen in 15 Fällen erst das neurologische Bild beobachtet wurde und später das Carcinom. Das längste Intervall betrug 3 1/2 Jahre (DYCK et al. (44)), 3 Jahre (HEATHFIELD et al. (58)) und 2 Jahre und 4 Monate. Häufig wird das Carcinom jedoch erst bei der Obduktion entdeckt, da es meistens sehr klein ist. Auffallend ist, daß die Polyneuropathie vorwiegend beim Bronchialcarcinom auftritt (BRAIN et al. (17); LEA (70)). Eine Kombination mit anderen malignen Tumoren sind Einzelbeobachtungen: DOGSON et al. (120): Oesophaguscarcinom; SWAHN et al. (120): Nierenneoplasma; NORRIS et al. (83): Uteruscarcinom; FLAMMER et al. (49) Hypernephrom. Auch bei Systemerkrankungen sind Polyneuropathien bekannt geworden: VICTOR et al. (124): Myelom; CAMERON et al. (62): Reticulose; ROWLAND et al. (101): Reticulozellsarcom; AGUAYO et al. (1): Myelom. RUSHTON (102) beschreibt ebenfalls eine sensorisch-motorische Neuropathie bei einem Myelom, bei dem keine Metastasen für die neurologische Symptomatik verantwortlich gemacht werden konnten. Eigenartig bei dieser Erkrankung ist auch eine nur geringe Metastasierung des Bronchialcarcinoms. Das befallene Gebiet dehnt sich fast ausschließlich nur auf die Hiluslymphknoten aus (UEHLINGER (121); HEATHFIELD et al. (58)).

Klinisch und pathologisch-anatomisch werden 3 Formen der Polyneuropathie unterschieden: die sensible, die motorische und die gemischte Neuropathie. Da, wie eingangs erwähnt, sehr häufig neben der reinen neurogenen Störung sehr bald sekundär eine Muskelaaffektion hinzukommt, ist es sehr schwer, die drei Formen exakt zu unterscheiden. Außerdem kommt ein rein sensibler oder motorischer Anfall sehr selten vor.

Sensible Neuropathie

Im Beginn der Erkrankung finden sich ausstrahlende Muskelschmerzen (UEHLINGER (121); BRAIN et al. (17); SWAHN (120)), denen sehr bald Paraesthesien und Sensibilitätsstörungen folgen (UEHLINGER (121); BRAIN et al. (17); NORRIS (83)). Die von DENNY-BROWN (38) beschriebenen Fälle begannen mit Sensibilitätsstörungen, denen dann Paraesthesien und Schmerzen folgten. Bei fortgeschrittenem Krankheitsbild findet man dann einen Reflexausfall in den betroffenen Gebieten (BRAIN et al. (17); DENNY-BROWN (38)), Unsicherheit beim Gehen, staktischer Gang und Armbewegungen (CROFT (35)) und eine Störung der Tiefensensibilität (Positions- und Vibrationsempfinden) (DENNY-BROWN (38));

BRAIN et al. (17)). Gegen Ende der Erkrankung kommen dann noch meistens motorische Ausfallserscheinungen hinzu, die durch neurogene Muskelinaktivität hervorgerufen werden und die den Patienten dann völlig hilflos machen.

Dieser Befall der peripheren Nerven ist nicht auf die Extremitäten beschränkt, es sind auch Beobachtungen veröffentlicht worden, bei denen ebenfalls die Hirnnerven betroffen sind (DENNY-BROWN (38); BRAIN (15)). DENNY-BROWN (38) beschreibt einen vollständigen Sensibilitätsausfall für das Gesicht und die Zunge.

Pathologisch-anatomisch zeigt das Rückenmark im Bereich der Hinterstränge eine Degeneration und einen auffallenden Markscheidenausfall und Verlust der Achsenzylinder. Der tractus spino-cerebellaris ist ebenfalls, aber nicht so stark befallen. (UEHLINGER (121); REISNER et al. (94)). In den Hintersträngen findet man Gliazellwucherungen und starke Ansammlungen von Fettkörnchenzellen (UEHLINGER (121); REISNER et al. (94); ROWLAND et al. (102); DENNY-BROWN (38); BRAIN et al. (17)). Die Pyramidenbahnen und die Vorderstränge zeigen keinerlei Veränderungen. In den Spinalganglien findet sich ebenfalls ein starker Zelluntergang, einige Ganglienzellen sind vollständig erhalten, andere degeneriert und bei einem Teil sind nur noch sogenannte "Restknötchen" (residual nodule) (CROFT (35)) zu sehen. Auch der Befall der Spinalganglien schwankt von voll erhalten bis zu völliger Zerstörung. Zwischen den degenerierten Ganglienzellen liegen entzündliche Infiltrate (UEHLINGER (121); REISNER et al. (94); ROWLAND et al. (102); DENNY-BROWN (38); HENSON et al. (60); SMITH et al. (118); CROFT (35)). In den peripheren Nerven und, wenn mitbetroffen, in den Hirnnerven findet man ebenfalls schwerste Degenerationen. Die Nerven zeigen fortgeschrittene Grade einer Demyelinisation, sie sind zum großen Teil markscheidenlos. Bei einigen sieht man einen grobscholligen Zerfall der Markscheiden oder eine Wucherung der Schwannschen Zellen. Im Zwischengewebe sind gelegentlich entzündliche Infiltrate eingestreut (DENNY-BROWN (38); BRAIN et al. (17); UEHLINGER (121); REISNER et al. (94); ROWLAND et al. (102)).

Auch in der Muskulatur liegen Degeneration, Atrophie, Hypertrophie und gut-erhaltene Muskelfasern nebeneinander. Im gesamten zeigt sich aber auch hier das Bild einer ausgedehnten Atrophie (DENNY-BROWN (38); UEHLINGER (121); REISNER et al. (94)). Die Muskelfasern sind sehr schmal, die Längs- und Querstreifung ist geschwunden. Dafür findet man jetzt ein "zopfartiges Fibrillengeflecht" (UEHLINGER (121)). Die Sarkolemmkerne sind durch die schmal gewordenen Muskelfasern dichter aneinandergerückt und kettenförmig aufgeschlossen (UEHLINGER).

Bei allen Beobachtungen kann jedoch in keinem der betroffenen Abschnitte bei histologischen Präparaten carcinomatöses Tumorgewebe nachgewiesen werden.

Motorische Neuropathie

Die reine motorische Neuropathie wird in der Literatur zwar erwähnt, aber nie beschrieben. Die meisten beobachteten Erkrankungen zeigen gleichzeitig eine sensible Neuropathie.

Die Kranken klagen zunächst über ein Schweregefühl in den betroffenen Muskelgruppen und über Schwäche, die besonders beim Treppensteigen auffällt. Später kommt es dann zu schlaffen Lähmungen, die willkürlich sämtliche Neuronen befallen kann. Das Bild ist das einer chronisch progredienten Poliomyelitis (BRAIN (15); REISNER et al. (94)). Auch hierbei kann es zum Befall von Hirnnerven kommen. DENNY-BROWN's Beobachtung Nr. 2 zeigt eine Dysarthrie. UEHLINGER (121) und NORRIS et al. (83) sahen ebenfalls Sprachstörungen. UEHLINGER (121) beobachtete bei einem seiner Patienten eine Zwerchfelllähmung. NORRIS et al. (83) sahen eine Schwäche des n. facialis und UEHLINGER beschreibt eine Parese des 9. und 10. Hirnnerven und des n. recurrens re.

Genauso willkürlich wie der Befall der einzelnen Nerven, genauso bunt ist auch das klinische Bild. Neben Paresen findet man in den betroffenen Gebieten schon sehr früh einen Verlust der Eigenreflexe. Später kommt es dann zu einer neurogenen Muskelatrophie und zum Fasciculieren (REISNER et al. (94); UEHLINGER (121); NORRIS et al. (83)).

Pathologisch-anatomisch sind das Vorderhorn, die Spinalganglien, Nerven und Muskeln befallen (HENSON (60); ROWLAND (101)). Die Veränderungen entsprechen denen der sensiblen Neuropathie.

SENSORISCH-MOTORISCHE NEUROPATHIE

Die häufigste Form der peripheren Neuropathie ist die gemischte oder die Polyneuropathie. Hierbei finden sich nebeneinander sensible und motorische Störungen, wie in den beiden vorhergehenden Abschnitten beschrieben. Der Anteil der einen oder der anderen Form ist unterschiedlich groß, meistens überwiegen jedoch die sensiblen Symptome.

Im histologischen Bild findet man alle vorher erwähnten Veränderungen mehr oder weniger stark über den ganzen Rückenmarksquerschnitt, die Spinalganglien und die Nerven verteilt (DENNY-BROWN (38); JEWESBURY (63); BRAIN et al. (17); HENSON et al. (60); HEATHFIELD et al. (58)).

Unter diese Bezeichnung fällt eine Sammlung verschiedener Erkrankungen des neurogenen und muskulären Systems, dessen Trennung sehr schwer durchzuführen ist. Viele Autoren beschreiben deswegen die von ihnen gemachten Beobachtungen unter dieser zusammenfassenden Überschrift nacheinander, ohne eine Trennung vorzunehmen. Aus dieser Sammlung unterschiedlichster Krankheitsbilder lassen sich aber drei Hauptgruppen heraustrennen, von denen aber man noch nicht weiß, ob sie irgendwann einmal nicht wieder zusammengetan werden. Man kann heute folgende drei Gruppen herausgliedern; die Dermatomyositis, die Myopathie und das myasthenische Syndrom. Besonders bei den beiden erstgenannten Gruppen wird das Hauptunterscheidungsmerkmal, das Exanthem, häufig, da es manchmal nur kurzdauernd und oft schwach auftritt, übersehen. Diese Fälle, die eigentlich zu dem Kapitel der Dermatomyositis gehörten, werden dann als Myopathie abgehandelt.

DERMATOMYOSITIS

Von diesem Krankheitsbild weiß man schon sehr lange, daß es durch ein Carcinom ausgelöst werden kann. Die ersten Berichte stammen von STERTZ 1916 (119); BEZECNY 1935 (12) und SCHUERMANN (108 - 110).

Die Patienten suchen den Arzt meist wegen zunehmender Müdigkeit und Schwäche in den Muskeln, besonders denen des Beckens oder des Schultergürtels auf, auch die zentrale Extremitätenmuskulatur ist häufig mit betroffen, die distalen Muskelgebiete meist erstaunlich gut erhalten. Die Muskeln des Kopfes und des Halses sind nur selten mitbefallen, gelegentlich werden Schluckstörungen und Sprachstörungen beschrieben (ROWLAND et al. (102)). Hinzu kommt als 2. Hauptmerkmal bei dieser Krankheitsgruppe ein Hautausschlag. Es handelt sich dabei meist um Erytheme, die einen mäßigen Grad von Ödematisierung aufweisen, besonders im Bereich der Augen (ROWLAND et al. (102)), auf der Brust, am Nacken und an den Fingern (KORTING (66)). ROWLAND et al. (101; 102) beschreiben noch häufig periunguale Punktblutungen, die KORTING (66) bei seinen Patienten 1963 nicht gesehen hat.

Pathologisch-anatomisch ist der Befund sehr unbedeutend. Es werden einige Muskelzelldegenerationen, einige Nekrosen, Verluste des Sarkolemmes in dem einen Gebiet und Hypertrophie in einem anderen gesehen (ROWLAND et al. (101)). ROWLAND et al. (101) halten diese Veränderungen jedoch nicht für spezifisch für dieses Krankheitsbild und messen dem Befund nicht allzu viel Bedeutung bei.

Auch hierbei treten die Hautausschläge und Bewegungsstörungen Wochen bis Monate vor Bekanntwerden des Tumors auf, der auch hierbei teilweise erst bei der Obduktion gefunden wird. Der Verlauf ist größtenteils subacut, doch sind auch

acute Verläufe beobachtet worden (ROWLAND et al. (101, 102)).

Myopathie

Die Myopathie tritt sehr selten in ihrer reinen Form auf, meistens findet man Kombinationen mit Neuropathien (DENNY-BROWN (38); HEATHFIELD (58); HENSON et al. (60)).

Klinisch steht auch bei diesen Patienten eine Schwäche im Becken- und Schultergürtelbereich und den angrenzenden proximalen Muskelpartien im Vordergrund (HENSON et al. (60)). Die Patienten sind meistens nicht in der Lage (beim ausgeprägten Krankheitsbild), die Arme über den Kopf zu heben, Treppen zu steigen oder ohne Hilfe von einem Stuhl aufzustehen (SHY et al. (113)). Der Befall der proximalen Muskelpartien ist größtenteils symmetrisch. SHY et al. (113) haben bei 26 Patienten 20 mal einen symmetrischen Ausfall gesehen, bei den übrigen 6 war eine Seite stärker befallen. Häufig wird auch ein Verlust oder eine Abschwächung der Sehenreflexe beobachtet (NEWMAN et al. (80); RIECHWIEN (98); ROWLAND et al. (101); HENSON et al. (60)). Auffallend ist ein Fehlen von fasciculären Zuckungen, die normalerweise ein Hauptsymptom der nucleären Muskelatrophien sind (RIECHWIEN (98)). SHY et al. (113) sahen jedoch bei 3 Patienten zwischenzeitlich starkes Fasciculieren. Diese nicht typische Symptomatik: Fehlen der Reflexe, kein Fasciculieren, gelegentliche Dysaesthesien erhöht die allgemeine Verwirrung, die wegen dieses Krankheitsbildes herrscht. SHY et al. (113) beobachteten auch bei 3 ihrer Patienten psychische Störungen, vorwiegend Depressionen.

Pathologisch-anatomisch ist der Befund genauso wenig bemerkenswert wie bei der Dermatomyositis. Die Befunde entsprechen denen der Muskeldystrophie: Atrophie einzelner Muskelfasern, gelegentliche Einlagerung von Fett, Fehlen der Querstreifung und vermehrte Mitosen (NEWMAN et al. (80); SHY et al. (113)). SHY et al. (113) berichten auch von häufig zu beobachtenden basophilen Fasern mit großen, bläschenförmigen Kernen und prominenten Nucleoli, die die Autoren für ein Charakteristikum für die Neubildung (Regeneration) des Muskels ansehen. Diese Fälle zeigten auch die stärksten Entzündungszeichen. Die meisten Entzündungszellen lagen zwischen den veränderten Muskelfasern um die Gefäße herum.

Auch bei diesem Krankheitsbild maskiert die Myopathie häufig das Carcinom. SHY et al. (113) berichten von 26 Fällen, bei denen 22 das Bild der Myopathie vor dem Auffinden des Tumors boten und nur bei 4 Patienten war das Neoplasma vorher bekannt. Zwischen dem Auftreten der Myopathie und der Entdeckung des Tumors kann ein Zeitraum von 3 Monaten liegen. Nach SHY et al. (113) ist das Carcinom die Hauptursache für die Myopathie bei Männern über 50 Jahren. Außer dem soll die carcinomatöse Myopathie 3mal häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommen.

Das myasthenische Syndrom

Erst in den letzten Jahren (15 - 20) ist dieses weitere Krankheitsbild bei einem Carcinom bekannt geworden. Die Symptome ähneln denen der Myasthenia gravis und deswegen bezeichnen EATON et al. (45) und später ROCKE et al. (99, 100) diese Symptomatik als "myasthenic syndrome". Die ersten Berichte stammen von DENNY-BROWN (38); HEATHFIELD et al. (58); HENSON et al. (60); SHAFAR (111); BORELLI et al. (14); EATON et al. (45); HUMPHREY et al. (61) beschreiben einen ähnlichen Fall bei einer Sarcoidosis. Einigen anderen Autoren war aufgefallen, daß Patienten mit einem Bronchialcarcinom eine Überempfindlichkeit auf Relaxationsmittel (Curare) unter der Narkose aufwiesen (CANAK et al. (27)). LAMBERT et al. (67) sind der Meinung, daß es hauptsächlich bei einem Bronchialcarcinom zu dieser Symptomatik kommt.

Die Beschwerden, über die die Patienten klagen, sind eine Schwäche und leichte Ermüdbarkeit besonders der Muskulatur des Schulter- und Beckengürtels mit den angrenzenden Partien der Oberarme und Oberschenkel (BRAIN (15); WISE et al. (131); LAMBERT et al. (67); HENSON et al. (60); BRAIN et al. (17)). Die distalen Muskeln sind nie befallen. Gelegentlich werden auch Schmerzen in den betroffenen Gebieten beschrieben (WISE et al. (131)). Die Sehnenreflexe sind fast immer abgeschwächt auslösbar oder fehlen völlig (ROWLAND (101); WISE et al. (131); LAMBERT et al. (68); BRAIN et al. (17)). Im Gegensatz zur Myasthenia gravis sind bei dem myasthenischen Syndrom die Augen- und Schlundmuskeln nur selten und dann auch nur in sehr milder Form betroffen (LAMBERT et al. (68); BRAIN et al. (17); REISNER (94); WISE et al. (131); BRAIN (15)). Fasciculieren wird von keinem der Autoren beobachtet (BRAIN et al. (17); LAMBERT et al. (68); ROWLAND (101); REISNER (94)).

Bei genauer Prüfung der Muskelschwäche ergibt sich folgendes Bild: Bei aktiver Betätigung eines Muskels ist die Reaktion beim myasthenischen Syndrom anfangs sehr schwach und erreicht erst nach einigen Sekunden ihr Maximum. Bei Patienten mit einer Myasthenia gravis wird sofort das Maximum erreicht, das aber im Anschluß daran sofort wieder absinkt. Beiden Krankheitsbildern ist jedoch eine zunehmende Ermüdbarkeit bei häufiger und längerer Betätigung gemeinsam. Entsprechende Veränderungen finden sich im EMG. Während bei der Myasthenia gravis im EMG bei einem bei der klinischen Untersuchung kräftigen Muskel keinerlei Anzeichen für eine neuromuskuläre Überleitungsstörung auftreten, deutet der EMG-Befund beim myasthenischen Syndrom - unabhängig von einer klinisch vorhandenen oder nicht vorhandenen Muskelschwäche - immer auf eine Störung der neuromuskulären Überleitung hin (LAMBERT et al. (68)).

Durch elektrische Reizung des Nerven und des Muskels fanden LAMBERT et al. (68) heraus, daß die dem myasthenischen Syndrom zugrunde liegende Störung im Ver-

bindungsglied zwischen Nerv und Muskel liegen muß, da jeder für sich allein normal reagiert. LAMBERT et al. (68) sehen deswegen für den Sitz der Schädigung nur folgende drei Möglichkeiten:

- 1) Ausbreitungsstörung in den Nervenendverästelungen einer Endplatte
- 2) Überleitungsstörung bei einigen Endplatten
- 3) Einige Muskelfasern können die Aktionspotentiale nicht empfangen und weiterleiten.

LAMBERT et al. (68) vertreten die Theorie, daß bei dem myasthenischen Syndrom die Freisetzung des Acetylcholins gestört ist. Der Mechanismus ist nach diesen Autoren mit der Botulinusintoxication und der Magnesiumwirkung vergleichbar und soll in einer verminderten Acetylcholinfreisetzung bestehen. Deswegen seien auch die Calcium-Ionen und das Guanidinhydrochlorid i. v. appliziert therapeutisch wirksamer als Tensilon und Prostigmin, da beide die freigesetzte Acetylcholinmenge vermehren würden (OTSKU et al. (87); del CASTILO et al. (29)).

Die geringere Ansprechbarkeit der Muskelschwäche beim myasthenischen Syndrom auf Prostigmin und Tensilon konnte von anderen Autoren ebenfalls beobachtet werden (BRAIN et al. (17, 15); ROWLAND (101); REISNER (94)).

WISE et al. (131) und CANAK et al. (27) weisen auf die Wichtigkeit der Kenntnis dieses Krankheitsbildes in der Anaesthesie hin, da es bei operativen Eingriffen zu langanhaltender Apnoe nach Curarisation kommen kann, die auch noch prostigminresistent sein kann, wie ja auch LAMBERT et al. (68) beschrieben haben.

Bei Muskelbiopsien können in den histologischen Präparaten häufig keinerlei Veränderungen gefunden werden (LAMBERT et al. (68); NEWMAN et al. (80)). In einigen Schnitten sind unspezifische degenerative Veränderungen oder Atrophien einiger Muskelfasern, die auch gelegentlich nekrotisch sind, und Rundzellinfiltrate perivaskulär aufweisen, zu sehen (LAMBERT et al. (68); HENSON et al. (60); BRAIN (15); REISNER (94)). WISE et al. (131) und LAMBERT et al. (68) beobachten als Besonderheit eine Zunahme der preterminalen Nervenverästelung. Im allgemeinen bezeichnen die Autoren aber die Veränderungen als unspezifisch und nicht verwertbar.

Von einigen Autoren ist auch die Myasthenia gravis gemeinsam mit einem Carcinom als eigenes Krankheitsbild angegeben worden (OSSERMANN (86); SIMPSON (115)). Auch ROWLAND et al. (101) haben bei 40 Fällen von Myasthenia gravis 6 mal Carcinome gesehen, sie halten jedoch wie auch LAMBERT et al. (68) das gemeinsame Vorkommen für zu selten als daß es bis jetzt für statistisch gesichert angesehen werden kann.

1944 unterteilten WECHSLER et al. (126) die amyotrophe Lateralsklerose in eine idiopathische und eine symptomatische Gruppe. Als Ursache waren mehrere Grundkrankheiten bekannt: Neurolues (WECHSLER et al. (126)), Bleivergiftungen (BROWN (23)), Triorthocresylphosphat (CHARLIN et al. (32); PETERS (90)) und als Folge einer Gastroenterostomie (ASK-UPMARK (5); ASK-UPMARK et al. (6)). WECHSLER et al. (126) schildern aber auch das Vorkommen der amyotrophen Lateralsklerose bei einem Pancrascarcinom. 1961 beobachtete O'DOHERTY (40) die amyotrophe Lateralsklerose bei einem Lungencarcinom, ebenso ASK-UPMARK et al. (6).

NORRIS et al. (82) fanden bei einem Patientenmaterial von 130 amyotrophen Lateralsklerosen 13 Fälle mit einem Neoplasma. Bei diesen 130 Kranken war sorgfältig jede andere Ursache, wie oben erwähnt, ausgeschlossen worden. Auch hierbei konnten niemals histologisch in den betroffenen Gebieten Carcinommetastasen nachgewiesen werden. Der Malignombefall betraf die Lunge, das Colon, die Prostata. Aber auch andere Systemerkrankungen wurden beobachtet.

Die Patienten bemerken meistens im Anfang eine Schwäche in den Händen und Unterarmen. Zu dieser Schwäche treten bald Muskelatrophien. Trotz ausgeprägter Muskelatrophien sind größtenteils die Reflexe erhalten und sogar gesteigert, jetzt wird die Pyramidenbahnschädigung deutlich. Bei sehr starken Muskelatrophien kann es jedoch auch gelegentlich zum völligen Reflexverlust kommen. In Anschluß daran werden auch die Beine befallen, bei denen man in späten Stadien Patellar- und Fußkloni beobachten kann. Bei fast allen Patienten sind auch die Pyramidenreflexe auslösbar (Babinsky, Gordon, Oppenheim). Charakteristisch sind außerdem fibrilläre und fasciculäre Zuckungen. Sensibilitätsstörungen wurden jedoch nie gesehen, sie sind bei diesem Krankheitsbild auch nicht obligat. Bei fast allen beschriebenen Fällen wurde gleichzeitig auch ein Befall des Bulbus beobachtet, es kam zu Sprach- und Schluckstörungen, die Zunge zeigte eine Atrophie und fibrilläre Zuckungen. Die Gesichtsmuskulatur wurde schlaff und die Sprache verwaschen.

Pathologisch-anatomisch findet man makroskopisch eine Verschmälerung der Pyramidenbahnen und der vorderen Wurzeln des Rückenmarks (PETERS (91)). Das Groß- und Kleinhirn war bei den untersuchten Fällen makroskopisch und mikroskopisch unverändert. Bei den Pyramidenbahnen fällt eine starke Entmarkung im gesamten Rückenmark bis hinauf zur Medulla oblongata auf. In den Vorderhörnern findet man eine starke Nervenzelldegeneration und einen völligen Verlust einzelner Nervenzellen. Der Grad der Veränderungen ist in den einzelnen Segmenten unterschiedlich ausgeprägt. Bei Mitbeteiligung der bulbären Kerne sieht man einen besonders häufigen Befall des n. hypoglossi (NORRIS et al. (82)), man findet einen Schwund einiger Zellen, Zelluntergang, Zellhypertrophie und

Pigmentatrophie. Gelegentlich sind auch die Kerne des N. Vagi und Trigemini mitbetroffen (NORRIS et al. (82)).

An den peripheren Nerven kommt es zum Verlust von Nervenfasern. In der Muskulatur finden sich Denervierungszeichen, Vermehrung des Bindegewebes, Fetteinlagerungen und Vakuolenbildung nebeneinander (NORRIS et al. (82); PETERS (91)).

PSYCHISCHE STÖRUNGEN

Fast alle Autoren, die eine Kleinhirnrindendegeneration, eine Leukoencephalopathie, periphere Neuropathien und Myopathien beobachtet haben, haben in Verbindung damit auch eine psychische Störung gesehen (GREENFIELD (54); BRAIN et al. (18); HENSON et al. (60); BRAIN et al. (17)). Das am häufigsten anzutreffende Symptom ist das einer im Verlauf der Erkrankung immer stärker werdenden Demenz, die oft mit einem euphorischen oder depressiven Stadium beginnt (BRAIN et al. (17)). Hinzu kommt ein zunehmender Intelligenzverlust und gelegentlich Selbstmordideen (BRAIN et al. (18)).

Psychische Störungen ohne Beteiligung des übrigen Zentralnervensystems werden nur in 2 Arbeiten beschrieben, die eine ist von CHARATAN et al. (31) und die andere von Mc. GOVERN et al. (53). Die drei von CHARATAN et al. (31) beobachteten Fälle zeigen eine progrediente Psychose mit Selbstmordideen. Auch die beiden anderen von Mc. GOVERN et al. (53) beschriebenen Fälle zeigen Depressionen mit Intelligenzverlust. Bei diesen 5 beobachteten Patienten werden nie irgendwelche neurologischen Ausfälle gesehen.

Bei der Sektion zeigen sich keinerlei Veränderungen des Gehirns oder des Rückenmarks. CHARATAN et al. (31) konnten durch vergleichende Gewichtsbestimmungen mit psychisch unauffälligen Patientengehirnen keine Unterschiede feststellen. Auch mikroskopisch finden sich im gesamten Hirnbereich keine pathologisch-anatomischen Befunde.

Da alle von CHARATAN et al. (31) beobachteten Fälle eine starke Carcinomatose der Leber aufwiesen, sehen die Autoren den Grund der psychischen Ausfallerscheinungen in einem Zusammenbruch des Leberstoffwechsels durch die auffallende Metastasierung.

WERNICKE KRANKHEIT

Als letztes Kapitel der neurologischen Erkrankungen bei einem Malignom ohne nachweisbare Metastasierung im Bereich des Zentralnervensystems möchte ich die nichtalkoholische Wernicksche Krankheit erwähnen. Dieses Krankheitsbild hat in der Literatur seit den ersten Arbeiten von NEUBÜRGER 1931 und 1936 (77, 79) wenig Beachtung gefunden.

Es fällt auch etwas aus dem Zusammenhang zu den anderen Krankheitsbildern, da es vorwiegend beim Magencarcinom beobachtet wurde (NEUBÜRGER (77, 78, 79); ERBSLÖH (47)) und damit natürlich als Ursache eine Ernährungsstörung nahe liegt. Aber die fehlende Metastasierung in das betroffene Gebiet und das gelegentliche gemeinsame Vorkommen mit einer Polyneuritis (NEUBÜRGER (79); KÖRNEY (65); ERBSLÖH (47)) läßt vielleicht doch eine gemeinsame Besprechung in diesem Rahmen zu, obwohl alle anderen Autoren, die sich mit dem Krankheitsbild der nicht-metastatischen Encephaloneuromyopathie beschäftigt haben, dieses Krankheitsbild nicht erwähnen.

NEUBÜRGER (77) hat schon 1931 in seiner Arbeit über die alkoholbedingte Wernickesche Krankheit über 2 Fälle von Wernickescher Krankheit bei Krebskranken berichtet und die Entstehung auf endogene toxische Stoffwechselprodukte bezogen, da er keine Metastasen hat nachweisen können. 1936 widmet er diesem Krankheitskapitel eine ganze Arbeit, in der er über 12 Beobachtungen schreibt. In den folgenden Jahren wird dieses Krankheitsbild kaum noch erwähnt (KÖRNEY (65)). Erst ERBSLÖH (47) erinnert 1958 an diese Komplikation beim Carcinom.

Das klinische Bild ist bei dieser Erkrankung ziemlich einheitlich. Die Patienten sind anfangs verwirrt, benommen, desorientiert oder delirant und komatös. Die Kranken geben, soweit möglich, Sehstörungen an (Doppelbilder, Augenmuskellähmungen), häufig findet man einen Nystagmus. Der Krankheitsverlauf ist kurz und führt innerhalb weniger Stunden zum Tode.

Die Sektion ergibt folgendes Bild:

Die Corpora mammillaria, die hinteren Vierhügel, das Höhlengrau in der Umgebung des Aquäduktes, der Vagus, der Vestibularis und die Augenmuskelkerne zeigen zahlreiche punktförmige Blutungen, häufig kommen bräunliche Verfärbungen hinzu, so daß schon makroskopisch der Befund der "Polioencephalitis haemorrhagica" erhoben wird. Histologisch sieht man Diapedese- und Ringblutungen, Parenchymschädigungen, gelegentlich findet man Nekrosen, im Gebiet der unvollständigen Nekrosen und Erweichungen fällt eine Vermehrung und Umwandlung der Hortege-Glia in Fettkörnchenzellen auf (NEUBÜRGER (77)). Daneben sieht man eine Schwellung der Endocyten und eine Vermehrung der Pericyten mit einer Zunahme der Gefäße und Capillaren. Gliawucherungen gehören ebenfalls zum Bild der Wernickeschen Krankheit. Diese einzelnen Veränderungen können mehr oder weniger ausgeprägt das ganze Gebiet um den Aquädukt und die corpora mammillaria betreffen.

Bei den von NEUBÜRGER (77) beobachteten Fällen hatten von 10 Krebskranken 7 ein Magencarcinom, einer ein Colon-, einer ein Pancreascarcinom und einer ein Melanom. Wegen des hauptsächlichen Befalls des Magen-Darmtraktes hält NEUBÜRGER (77) das Krankheitsbild für eine Stoffwechselstörung. PENTSCHWE (89) rechnet es zu den Intoxikationskrankheiten, die durch endogene Toxine aus-

gelöst wird. VICTOR et al. (124) halten die carcinomatöse Wernickesche Krankheit für eine Mangelkrankheit, da sie vorwiegend bei Störungen des Magen-Darmtraktes angetroffen wird (neben dem Magencarcinom beim Magenulcus, bei der Ruhr, dem Typhus abdominalis und dem chronischen Alkoholismus). Ein Beweis dieser Theorie liegt vielleicht in der guten therapeutischen Beeinflussung dieses Krankheitsbildes durch Vitamin B₁ (VICTOR et al. (124); PETERS (90, 91)).

Diese gute therapeutische Behandlung der Wernickeschen Krankheit durch Vitamin B₁ ist vielleicht auch ein Grund dafür, daß dieses Krankheitsbild nicht von den anderen Autoren in den Kreis der nichtmetastatischen Encephaloneuromyopathien mit einbezogen wird, denn bei den letztgenannten konnte mit Vitaminen kein Behandlungserfolg erzielt werden. Aber auch hier fehlt noch jeder Beweis.

LIQUOR CEREBROSPINALIS

Die Untersuchung des Liquors ist bei diesem Krankheitsbild eine naheliegende und von vielen Untersuchern durchgeführte Methode. Die gewonnenen Ergebnisse sind jedoch bis jetzt noch sehr unbefriedigend, da die Veränderungen nur geringgradig sind. Bei der progredienten multifocalen Leukoencephalopathie stand der normale Liquorbefund im Vordergrund (ROWLAND (101); RICHARDSON (95, 96)). RICHARDSON (95, 96) konnte nur 2 mal eine leichte Zellerhöhung und 2 mal eine geringgradige Eiweißvermehrung beobachten. Bei der Kleinhirnrindendegeneration wurden häufiger Änderungen des Normalbefundes gesehen. GREENFIELD (54) berichtet von einer Zell- und Eiweißvermehrung und einer tiefen Linkszacke in der Goldsolkurve. Zu den gleichen Ergebnissen kamen BRAIN et al. (17; 18); HENSON et al. (60); Mc DONALD (42). Die angegebenen Zellvermehrungen beliefen sich auf 48 Zellen/ccm und die Eiweißvermehrung konnte bis zu 120 mg/100 ml (BRAIN et al. (17)) betragen. BRAIN et al. (17) fanden nur 2 mal eine Zellvermehrung, 4 mal eine Eiweißvermehrung bis zu 120 mg/100 ml und 1 mal eine paretische Goldsolkurve, ihre übrigen Beobachtungen waren im Normbereich. 1965 berichten BRAIN et al. (19, 20) über 13 Fälle, bei denen 11 eine normale Zellzahl und 8 eine normale Eiweißmenge aufwiesen. Die Kolloidalkurven wichen 7 mal von der Norm ab, waren einmal paretisch und einmal luetisch.

Auch bei der Neuropathie werden Liquorveränderungen angegeben. Im Vordergrund steht eine Eiweißerhöhung, die Werte sind unterschiedlich:

UEHLINGER (121) bis 134,2 mg%; ROWLAND (101, 102) 53, 61 und 100 mg%; REISNER (94) bis zu 40 mg%. Zellvermehrungen wurden bei diesem Krankheitsbild sehr selten beobachtet (ROWLAND (101, 102); REISNER (94)).

Bei der amyotrophen Lateralsklerose sah BRAIN (19) bei 6 untersuchten Fällen keine Abweichungen vom Normalbefund.

Bei der carcinomatösen Myopathie konnten ebenfalls keine Liquorveränderungen nachgewiesen werden.

Einige Autoren untersuchten den Liquor in mehreren Zeitabständen. Das Verhalten der Zell- und Eiweißvermehrungen verhielt sich völlig unregelmäßig. Man fand bei der Erstuntersuchung hohe Eiweißwerte bis zu 200 mg/100 ml, die bei einer Kontrolle auf völlig normale Werte gesunken waren oder anfangs niedrige Werte waren bei einer Nachuntersuchung erhöht. Eine Beziehung zwischen Eiweißwerten, Zellzahlen, Dauer, Verlauf und Art der neurologischen Symptomatik konnte niemals hergestellt werden (CROFT (35)).

Bei allen untersuchten Liquores war der WAR fast ausnahmslos negativ, ebenso im Blut. Die angelegten bakteriologischen Liquorkulturen blieben ebenfalls negativ.

VORKOMMEN DER CARCINOMATÖSEN ENCEPHALONEUROMYOPATHIE

Der Befall des Zentralnervensystems ist nur eine sehr selten beobachtete Komplikation eines Malignoms. Deshalb sind auch die veröffentlichten Berichte größtenteils nur Einzelbeobachtungen, die man statistisch nur schlecht auswerten kann. Die in der Literatur angegebenen Prozentzahlen sind deshalb auch nur sehr selten. Die ersten Ergebnisse stammen von LENNOX et al. (72); sie fanden bei 299 Patienten mit einem Lungencarcinom 5 Patienten mit einer Polyneuropathie, das entspricht 1,7 %. HENSON et al. (60) verfügen über ein Beobachtungsgut von über 1000 Patienten mit einem Lungencarcinom, von denen 15 (1,3 %) Neuro- und Myopathien hatten. Bei einem Obduktionsmaterial (von den gleichen Autoren) von 276 Lungencarcinomen sahen sie 6 (2,6 %) Neuromyopathien. LEA (70) fand bei 141 Lungencarcinomen 2,1 % Fälle mit einer Neuromyopathie. Die Ergebnisse von BRAIN et al. (17) liegen etwas höher. Die Autoren geben ein ungefähres Vorkommen von durchschnittlich 5 % Neuromyopathien bei Carcinomen an.

Eine sehr große Vergleichsserie haben CROFT et al. (34, 36) veröffentlicht. Sie untersuchten 250 Patienten mit einem Lungencarcinom und 250 Patienten mit einem Mammacarcinom, diesen stellten sie 250 Patienten gegenüber, die sicher kein Carcinom hatten. Dabei fanden sie, daß von den 250 Patienten mit einem Bronchialcarcinom 40, das sind 16 %, Zeichen einer neurogenen oder myogenen Affektion aufwiesen (es konnte nicht immer exakt zwischen neurogenem und myogenem Befall unterschieden werden). Von den 250 Patienten mit einem Mamma-Carcinom hatten 10 (4,4 %) eine Neuromyopathie. Von den 250 Kontrollpatienten zeigten jedoch nur 1 - 2 % neurologische Besonderheiten. Die Untersucher kommen deshalb zu dem Ergebnis, daß die Beobachtung einer neurologischen Komplikation in Kombination mit einem Carcinom keine Zufallsbeobachtung sei.

Im einzelnen fallen von den gefundenen Prozentzahlen bei Encephaloneuromyopathien der Patienten von CROFT et al. (34):

- 80 % auf neuromuskuläre Begleiterscheinungen,
- 10,6 % boten das klinische Bild einer reinen Polyneuropathie,
- 2 Fälle wiesen cerebellare Symptome auf,
- 1 Fall eine Kombination mit einer Dermatomyositis,
- 1 Fall mit einer Pyramidenbahnläsion.

CROFT et al. (34, 36) machen außerdem auch noch darauf aufmerksam, daß nach ihren Beobachtungen das Auftreten einer Encephaloneuromyopathie völlig unabhängig vom Alter des Patienten, vom Geschlecht, von der Blutgruppe und von der Größe und dem Beginn des Grundleidens, des Carcinoms, ist.

Weitere und endgültige Zahlenangaben müssen abgewartet werden. Eines kann jedoch schon heute gesagt werden, daß das Carcinom mit einer neurologischen Affektion eine zwar seltene, aber statistisch doch gesicherte Komplikation eines Malignoms ist. Die Zahlenangaben werden bei genauer Untersuchung eines Patienten wahrscheinlich etwas über den bis jetzt gefundenen Prozentzahlen liegen, wie ja auch schon aus dem Bericht von CROFT et al. (34, 36) hervorgeht.

Allen Autoren, die über solche Fälle berichten, ist außerdem noch aufgefallen, daß die neurologische Symptomatik vor allem bei einem Bronchialcarcinom auftritt. Es handelt sich dabei fast immer um ein histologisch kleinzelliges, undifferenziertes Pflasterzellcarcinom oder im englischen Schrifttum "oat-cell carcinoma" (DENNY-BROWN (38); LENNOX et al. (72); REISNER (94); UEHLINGER (121)). UEHLINGER (121) weist auch noch auf eine andere Eigenschaft dieser Carcinome hin; sie metastasieren nur sehr selten, meistens sind nur die benachbarten Lymphknoten, wie z. B. die Hiluslymphknoten, befallen.

Später, als man auf dieses Krankheitsbild genauer achtete, kamen auch Beobachtungen von Kombinationen mit anderen Malignomen hinzu. Die progrediente multifocale Leukoencephalopathie ist bis jetzt vorwiegend bei Reticulosen und Leukämien beobachtet worden, von einigen Einzelmitteilungen abgesehen (FISCHER et al. (48); RICHARDSON (95, 96)). Bei der Kleinhirnrindendegeneration fand man nebeneinander ein Carcinom der Lunge, der Mamma und des Ovars, die gleich häufig mit einer neurologischen Komplikation gesehen wurden (GREENFIELD (54); ZÜLCH (133); BRAIN et al. (17, 18); UEHLINGER (121)). Die Polyneuropathie ist bis jetzt vorwiegend bei einem Bronchialcarcinom beobachtet worden (BRAIN et al. (17); HENSON et al. (60); HEATHFIELD et al. (58); UEHLINGER (121)). LENNOX et al. (72) sprechen von einer signifikanten Beziehung zwischen einem Bronchialcarcinom und der Polyneuropathie. CROFT et al. (35, 36) kamen bei einer Untersuchung 1965 zu folgendem Ergebnis: Bei über 50 % sämtlicher carcinomatösen Neuromyopathien handelt es sich

um den neuromuskulären Typ, unabhängig von der Lage des Tumors. An 2. Stelle folgen die gemischten Polyneuropathien und die Myopathien mit und ohne Myasthenie. Dann folgen die Kleinhirnrindendegenerationen und Myelopathien, ebenfalls unabhängig von der Art des Tumors. - Bei 50 % sämtlicher an einer Neuromyopathie erkrankten Patienten ist das Bronchialcarcinom das Grundleiden, bei Patienten mit einer sensorischen Neuropathie haben sogar 75 % ein Bronchialcarcinom. - Das myasthenische Syndrom wird nach LAMBERT et al. (68) fast ausschließlich bei einem Bronchialcarcinom gefunden, diese Beobachtungen machten auch schon WISE et al. (131) und SALOMONE (105).

Nach den bisherigen Beobachtungen kann noch nicht gesagt werden, ob die neurologische Symptomatik fast ausschließlich beim Bronchialcarcinom vorkommt, es ist zwar der häufigste Befund, jedoch sind auch Kombinationen mit allen anderen Neoplasmen gefunden worden. Es müssen vorerst noch weitere Mitteilungen über größere Beobachtungsreihen abgewartet werden.

THERAPIE

Zur Behandlung dieses Krankheitsbildes sind die verschiedensten Vorschläge gemacht worden. Da es bei dieser Erkrankung zu Spontanremissionen oder zum Stillstand der neurologischen Symptomatik kommen kann, ist die Beurteilung des Therapieerfolges sehr schwer. Im Vordergrund aller Behandlungsvorschläge steht seit Bekanntwerden der Grundkrankheit die chirurgische Entfernung des Neoplasmas, seine Bestrahlung mit radioaktiven Substanzen oder eine kombinierte Anwendung beider Möglichkeiten. BRAIN et al. (18) berichten von einer Remission der neurologischen Beschwerden nach der Operation in einem Fall, REISNER (94) bei 4 Fällen, HENSON et al. (60) bei 2 Fällen, LENNOX et al. (72) bei einem Patienten. SWAHN (120) und RIECHWIEN (98) bei ebenfalls je einem. BRAIN (15) weist 1963 in seiner Arbeit darauf hin, daß bei der progredienten multifocalen Leukoencephalopathie keinerlei Behandlungsmethode einen Stillstand oder eine Remission herbeiführte, der Verlauf war unaufhaltsam. - Die Kleinhirnrindendegeneration zeigt gewöhnlich ebenfalls einen progredienten Verlauf, doch sind Stillstand oder sogar Remission möglich (ROWLAND et al. (101); BRAIN (15)). Die häufigsten Spontanremissionen sieht man bei den Neuro- und Myopathien (BRAIN (15); ROWLAND et al. (101);). aus diesem Grunde warnt BRAIN (15) auch vor einer allzu schnellen Beurteilung eines Behandlungserfolges, da es dabei nie sicher sei, ob es sich nicht um eine Spontanremission handle.

Außer der Behandlung durch Strahlen oder chirurgische Maßnahmen wurden auch Versuche mit Vitamin-B-Komplexen durchgeführt, die jedoch nie irgendwelchen Einfluß auf die neurologische Symptomatik hatten (BRAIN et al. (17); NORRIS et al. (82); SWAHN et al. (120)). auch mit Steroiden und Antibiotika sah man

keinen Erfolg (Möller et al. 1977) bei der Behandlung des Myopathiesyndroms (Möller et al. 1977) eine physikalische Therapie, um Schmerzen zu vermeiden, und bei der Immuntherapie führt sie zur Behandlung mit Corticosteroiden, obwohl auch damit der Erfolg zweifelhaft ist. Bei dem myopathischen Syndrom vorliegen die histologischen Befunde der Muskulatur, die gegenüber den Beobachtungen einer steroid Therapie positiv wurden (Landwehr et al. 1980) führen mehr zu Corticosteroid- und Immunglobulin-Medikationen, da die häufigste Therapieerfolge damit beobachtet werden.

Insgesamt gesehen ist der Erfolg bei diesem Krankheitsbild mit der vorgeschlagenen Behandlungsmethoden sehr unsicher, und es wird es wohl auch noch einige Jahre, bis die Ursache der neurologischen Affektion geklärt ist.

In dem Krankheitsfall der Polyradiculoneuropathie in München wurden unter ungefähr 600 Polyradiculopathien 6 Patienten mit einer Polyradiculopathie bei einem Carcinom gesehen. Es handelt sich dabei um ein Bronchialcarcinom, ein Endometriumcarcinom und ein Carcinom im Bereich des Harntraktes unbekannter Histologie.

Fall 1 ♂ 61 Jahre

Familienanamnese - und Eigenanamnese o. B.

Bei der Aufnahme in die chirurgische Klinik gab der Patient an, er habe seit mehr als 10 Jahren, bis in das re. Fußgelenk an, die seit etwa 6 Monaten bestehen wurden. Die gleichen Schmerzen waren seit einigen Wochen ebenfalls im li. Oberschenkel aufgetreten. Wärmeeinwirkungen und Vibrationen führten keine Besserung herbei. Die Schmerzen seien in den folgenden Wochen so stark gewesen, daß der Patient nachts davon aufgewacht sei. Seit einigen Tagen sei eine Gefühlslosigkeit im rechten Fuß, Fußgelenk in den Fußwurzel und Schmerzen in beiden Unterarmen aufgetreten. - Der Patient gab noch weiter an, daß er täglich 20 Zigaretten rauche.

Bei der Untersuchung konnte von internistischer Seite kein krankhafter Befund erhoben werden. Eine durchgeführte Thoraxdiagnostik war o. B.

Bei der neurologischen Untersuchung ergab sich folgender Befund: beidseitige Abschwächung des Geruchsvermögens, Parästhesie bis hin zu Schmerzen am Hals. Die Reflexe an den Armen waren aufgehoben, aber eigenständig auslösbare. An den Beinen waren beide Achillessehnenreflexe nur schwach auslösbar. An den Armen fand man eine handwurzelartige Sensibilitätsabnahme an den Fingern. An den Beinen wurde eine Hypästhesie im rechten Fuß schmerzhaft dem L₅ zugeordnet und eine Sensibilitätsabnahme am linken Oberschenkel im Gebiet von L₄.

Bei einer Lumbalpunktion fanden sich folgende Werte: 48/3 Lymphozyten und 3,3 mg/100 ml Eiweiß. Der WAR und die Nebenreaktionen waren negativ. Die Normomastixreaktion zeigte eine Linkszacke bis IV/VI. Eine Liquorkontrolluntersuchung wurde leider nicht durchgeführt.

Die BKS war mit 6/18 noch im Bereich der Norm. Der Patient wurde mit Delta-cortril und Vitamin B₁ und B₁₂ behandelt. Darauf besserten sich die Beschwerden deutlich. Bei der Entlassung waren die Sensibilitätsstörungen an den Armen völlig behoben, an den Beinen nur noch geringgradig vorhanden.

Bei einer Kontrolluntersuchung 2 Monate später fand sich nur noch an den Beinen eine Reflexabschwächung der ASR, eine Hypästhesie beider Fußrücken und eine Abschwächung des Lagegefühls der rechten Großzehe und völlige Anaesthesie. Subjektiv fühlte sich der Patient bedeutend besser. Die eingeleitete Therapie sollte von Patienten weitergeführt werden.

Ein halbes Jahr später wurde der Patient mit einer deutlichen Einflußstauung der vena cava superior, mit Gesichtsoedem und einer deutlichen Dyspnoe in die Medizinische Universitätsklinik eingewiesen. Eine Thoraxaufnahme ergab einen kleinapfelgroßen Weichteiltumor im Anschluß an den rechten Hiluspol und einen kleinen Tumor links im Bereich der mediastinalen Drüsen. Eine sofortige Röntgenbestrahlung zeigte keinerlei Erfolg. Der Patient verstarb nach einigen Wochen unter dem Bild eines Herz-Kreislaufversagens.

Bei der Sektion fand sich ein kleinzelliges Bronchialcarcinom mit einer faustgroßen Metastase im Mediastinum.

Die Hirn- und Rückenmarkssektion wurde von den Angehörigen verweigert.

Fall 2. ♂ 77 Jahre

Familienanamnese o. B. Eigenanamnese: 12 Jahre vor der Aufnahme Operation eines linksseitigen Mammacarcinoms und Nachbestrahlung. Seit der Zeit kein Anhalt für ein Rezidiv.

Seit einem halben Jahr verspürt der Patient ziehende Schmerzen im rechten Bein, einige Wochen später sei eine Schwäche erst im rechten, nach etwa 8 Tagen auch im linken Bein aufgetreten. Kurze Zeit darauf mußte der Patient wegen Kraftlosigkeit in beiden Beinen einen Stock benutzen. Gleichzeitig fiel ihm ein deutlicher Muskelschwund auf, außerdem verspürte er ein Taubheitsgefühl an der rechten Fußsohle. Etwa 5 Monate nach Beginn der Beschwerden war der Patient gehunfähig und ans Bett gefesselt. In dieser Zeit trat auch eine Kraftminderung in beiden Kleinfingern und Armen auf, außerdem ein Taubheitsgefühl in beiden Kleinfingern. Schmerzen habe er keine gehabt.

Der Patient gibt seit wenigen Wochen zusätzlich eine Miktionsstörung und eine Gewichtsabnahme von über 20 Pfund an.

Der internistische Untersuchungsbefund des Patienten war völlig o. B.

Neurologisch zeigte sich eine leichte Schwerhörigkeit rechts, die übrigen Hirnnerven waren frei. An den Armen waren keine Reflexausfälle. Die Patellar- und Achillessehnenreflexe waren beiderseits nicht auslösbar. Die grobe Kraft in den Armen war beiderseits deutlich herabgesetzt. An den kleinen Handmuskeln im Bereich des Versorgungsgebietes des n. ulnaris fanden sich Atrophien. An den Beinen war die grobe Kraft fast vollständig aufgehoben, links stärker als rechts. Ferner zeigte sich eine Hypalgesie und eine Hypopalliästhesie des rechten Unterschenkels. Zahlenerkennen und das Lagegefühl waren an den Unterschenkeln **deutlich eingeschränkt**.

Der Liquor zeigte Eiweißwerte von 9,0 Kafka und 16/3 Zellen. Die BKS war mit 30/45 beschleunigt.

Im EMG wurde der Verdacht auf eine Schädigung des peripheren Nerven geäußert.

Da der Patient bei der Klinikaufnahme über Miktionsbeschwerden geklagt hatte, wurde eine urologische Untersuchung veranlaßt. Dabei stellte sich eine vergrößerte, höckerige Prostata heraus. Bei einer durchgeführten Probeexcision ergab der histologische Befund **ein carcinom solidum**.

Wenige Tage später verstarb der Patient plötzlich an einem akuten Herz- und Kreislaufversagen. Eine Sektion wurde auch hier verweigert.

Fall 3. ♀ 53 Jahre

Familienanamnese o. B. Zur Eigenanamnese gibt die Patientin, daß sie etwa ein halbes Jahr vor Auftreten der Beschwerden wegen eines Krebsgeschwürs am Nasenrücken bestrahlt worden sei.

Die Beschwerden, deretwegen die Patientin jetzt kommt, hätten mit einem pelzigen Gefühl an den oberen und unteren Extremitäten begonnen. 2 Wochen später sei es zu Lähmungen an beiden Beinen und zu einer linksseitigen Facialisparese gekommen. Die Lähmung sei innerhalb weniger Tage fortgeschritten, habe die Rumpfmuskulatur und die Armmuskulatur befallen. Außerdem bemerkte die Patientin ein Taubheitsgefühl an beiden Händen und im Gesicht. Es traten dann auch Sprach- und Schluckstörungen auf.

Die internistische Durchuntersuchung ergab eine stark reduzierte Patientin, sonst konnte kein pathologischer Befund erhoben werden.

Neurologisch fand sich eine Hypaesthesia des linken Trigeminus in allen drei

Ästen für alle Qualitäten und eine totale periphere Facialisparesie li. Beim Herausstrecken der Zunge wich diese nach rechts ab und zeigte leichte Atrophien. Die Sprache war aphonisch. An den Armen bestand eine durchgängige Parese beiderseits, die Reflexe fehlten vollständig. Die Oberflächensensibilität zeigte keinerlei Besonderheiten. Die Beine waren vollständig paralytisch, die Reflexe konnten nicht ausgelöst werden. Keine Pyramidenzeichen. Das Lagegefühl und Zahlenerkennen waren völlig aufgehoben. An den Beinen bestand eine Hyp-aesthesie für alle Qualitäten, distal an Intensität zunehmend.

Der Liquor ergab normale Werte. Die BKS war mit 32/59 deutlich erhöht.

Trotz laufender Prostigmingaben nahmen die Atem- und Schluckbeschwerden weiter zu. Die Patientin verstarb drei Tage nach der Klinikaufnahme unter den Zeichen einer zentralen Atemlähmung.

Sektionsbefund:

1360 g schweres Gehirn. Meningen durchsichtig und zart. Starke Füllung der Gefäße. Basisgefäße zart, ohne Einlagerungen. Auf Querschnitten ist eine allgemeine Hyperaemie des Gewebes festzustellen. Die Ventrikel sind nicht erweitert, Rinde, Mark und Stammganglien zeigen keinerlei herdförmige Veränderungen. Kleinhirn, Hirnstamm, Medulla oblongata makroskopisch o. B. Das Rückenmark zeigt an seiner Oberfläche ebenfalls stark gefüllte Venen, die ziemlich dunkel und geschlängelt erscheinen. Im oralen Drittel scheint das Rückenmark etwas größer als normal zu sein. Die Konsistenz ist fest, auf Querschnitten ist keine besondere pathologische Veränderung festzustellen.

Histologisch: Frische degenerative Erscheinungen mit entzündlichen Veränderungen an den Caudanerven, vor allem im Bereich der Gefäße. Markscheidenzerfall, Körnchenzellen und Fettansammlungen perivascular, Regenerationserscheinungen an den Achsenzy lindern. Geringe frische Abbauerscheinungen an den Hinterwurzeln im Rückenmark bis hinauf ins Cervikalmark. Mehrere Neuronophagien mit degenerativen Erscheinungen und progressive Glia im Bereich der Hirnnervenkerne.

Die drei mitgeteilten Fälle wurden in diesem Zusammenhang gebracht, obwohl bei den ersten beiden Beobachtungen der histologische Befund des Zentralnervensystems fehlt und bei dem dritten Fall keine Artdiagnose des Tumors angegeben werden konnte. Sie boten jedoch alle klinisch das Bild einer gemischten Polyneuropathie und entsprechen im klinischen Befund und Verlauf denen, die in der Literatur als carcinomatöse nichtmetastatische Polyneuropathie aufgeführt werden.

Zwei der beobachteten Fälle geben als Primärsymptom ausstrahlende und einschießende Schmerzen ins Bein an, wie sie auch von UEHLINGER (121), BRAIN et

al. (17) und SWAHN et al. (120) beschrieben wurden. Es folgten dann die auch von anderen Autoren gesehenen Paraesthesien und die Schwäche in den betroffenen Extremitäten, die beim 2. von uns gesehenen Fall bis zur Bettlägerigkeit führte, gleichzeitig kam es zu Sensibilitätsstörungen an beiden Armen. Beim 1. Fall stand zu Beginn der Krankheit der Schmerz im Vordergrund, deretwegen er den Arzt aufgesucht habe, und die ihn nachts nicht haben schlafen lassen. GREENFIELD (54) und BRAIN et al. (18) machten bei ihren Patienten auch gelegentlich die Beobachtung dieser starken Schmerzen. Erst ungefähr 4 Monate später kam es zu sensiblen Ausfallerscheinungen, die sich in typischer Weise handschuhförmig ausbreitete. Bei beiden Patienten kam es im Verlauf der Erkrankung auch zu einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Sehnenreflexverlust, besonders stark an den Beinen. Auch das von DENNY - BROWN (38) und BRAIN et al. (17) beschriebene Fehlen der Tiefensensibilität konnte bei den von uns beobachteten Patienten nachgewiesen werden. Der beim 2. Patienten auffallende Befund des Muskelschwundes ist wohl durch die neurogene Muskelinaktivität zu erklären, wie auch durch das EMG bestätigt werden konnte. Die Miktionsstörungen im 2. Fall sind wahrscheinlich durch die veränderte Prostata hervorgerufen und nicht durch die neurologische Symptomatik.

Der 3. beobachtete Fall unterscheidet sich von den beiden anderen durch den akuten Verlauf. Die Symptomatik beginnt ebenfalls mit Sensibilitätsstörungen und zwar einem Taubheitsgefühl an Armen und Beinen. Kurz darauf kommt es zu ausgeprägten Lähmungen an beiden Beinen und einer Mitbeteiligung von Hirnnerven (Facialis, Trigeminus und Hypoglossus).

Die Lähmung steigt rasch auf und führt zu einer zentralen Atemlähmung. Aber auch hier findet sich das typische Bild einer Polyneuropathie; Sensibilitätsstörungen, Fehlen der Reflexe, Verlust des Lage- und Vibrationssinns.

Beim 1. und 3. Fall kam es neben der peripheren Nervenbeteiligung zu einem gleichzeitigen Befall einiger Hirnnerven. Der 1. Patient litt an einer Geruchsstörung und Hörstörung, dabei kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, ob es sich nicht um altersbedingte Degenerationserscheinungen gehandelt hat. Bei der Patientin im Fall 3 wurde eine Trigeminus- und Facialisparese links beschrieben. Außerdem war die Zunge atrophisch und wich beim Herausstrecken nach rechts ab. Ähnliche Beobachtungen stammen auch von DENNY-BROWN (38) und BRAIN (15). Die Hirnnervenläsionen sind bei der carcinomatösen Polyneuropathie allerdings sehr selten und werden in der Regel erst nach den Extremitätenlähmungen manifest, wie auch aus dem in dieser Arbeit beschriebenen Fall 3 hervorgeht.

Die Liquorwerte bei unseren Fällen lagen zwischen normalen Zell- und Eiweißwerten (Fall 3) und Werten von 3,3 mg% und 9,0 Kafka und 16/3 und 48/3 Zellen (Lymphocyten). Die Wassermannreaktionen waren immer negativ. Die BKS war im 1. Fall normal, bei den beiden anderen beschleunigt. Die übrigen Laborwerte

waren bei allen Beobachtungen im Bereich der Norm. Ob eine mehrmalige Kontrolle des Liquors entscheidende Veränderungen und Befunde ergeben hätte, muß dahingestellt bleiben. Nach CROFT et al. (33, 35) wäre jedoch kein verwertbares Ergebnis erhalten worden, wie er bei seinen Kontrollen herausfand. Trotzdem sollte man auf mehrfache Liquorentnahmen nicht verzichten, da sich vielleicht doch eines Tages eine Unterscheidungsmöglichkeit ergibt.

Der Verlauf war im 1. Fall ascendierend und konnte durch Vitamin-B- und Cortisonpräparate zum Stillstand und zur teilweisen Remission gebracht werden. Ob es sich in diesem Fall um eine Spontanremission oder um einen therapeutischen Erfolg gehandelt hat, ist nachträglich und bei der Ungewißheit schwer zu sagen. Beim 2. Patienten handelte es sich ebenfalls um eine progrediente Polyneuropathie, der Patient verstarb leider vor dem Einsetzen irgendwelcher therapeutischer Versuche. Der 3. Fall zeigte einen ganz akuten Verlauf, innerhalb von 4 Wochen kam es zum Vollbild der Landryschen Paralyse mit zentraler Atemlähmung, auch hierbei konnte keine Therapie versucht werden.

Leider wurden bei den beiden ersten von uns beobachteten Fällen eine Sektion verweigert, so daß wir nur auf Grund der Kombination eines nachgewiesenen Carcinoms und der typischen neurologischen Symptomatik auf das Bild der carcinomatösen Neuropathie schließen können. Nur beim 3. Fall haben wir einen Sektionsbefund, der das Vorliegen einer carcinomatösen Polyneuropathie bestätigt. Wie auch in den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen ist auch in diesem Fall makroskopisch kein pathologischer Befund zu erheben. Erst histologisch zeigt sich das typische Bild mit degenerativen Veränderungen, Entzündungszeichen um die Gefäße herum, Markscheidenzerfall, Körnchenzellen und Fettansammlungen. Degenerative Veränderungen finden sich auch an den Hinterwurzeln und Nervenzellen. Im Bereich der Hirnnervenkerne sind ebenfalls Degenerationserscheinungen und progressive Glia vorhanden. Unter diesem pathologisch-anatomischen Bild verstand man bis vor kurzer Zeit nur den Begriff der carcinomatösen Polyneuropathie, wobei die entzündlichen Veränderungen, die auch bei unserem Fall nachgewiesen werden konnten, für eine Reaktion auf die Nervengewebsdegeneration gehalten wurde (GREENFIELD (54); BRAIN et al. (18)). 1965 faßten HENSON et al. (59) unter der carcinomatösen Encephalomyelitis ein Krankheitsbild zusammen, in dem entzündliche Erscheinungen, Markscheidenzerfall, Degeneration und Gliawucherung sämtliche Teile des Zentralnervensystems einschließlich der peripheren Nerven befallen. Da in unserem 3. Fall ebenfalls degenerative Veränderungen an den Hirnnervenkernen gesehen worden sind, neben Veränderungen am Rückenmark, könnte man diesen Fall mit in die Gruppe einordnen, die HENSON et al. (59) abgetrennt haben. Es ist aber bis jetzt noch nicht sicher, ob diese Gruppe für sich bestehen bleibt oder ob sie wieder in das Gebiet der Polyneuropathien gerechnet wird mit gelegentlichem Befall von Hirnnerven. Das wird sich wohl erst dann endgültig entscheiden,

wenn man über die Ätiologie dieses Krankheitsbildes genau Bescheid weiß.

Bei den beiden ersten Beobachtungen trat die neurologische Symptomatik vor dem Manifestwerden des Tumors auf. Beim 1. Patienten bestanden die Beschwerden schon 4 Monate vor der Krankenhauseinweisung.

Eine damals angefertigte Thoraxaufnahme zeigte keinerlei pathologischen Befund. Erst etwa 8 Monate später (1 Jahr nach Beginn der neurologischen Beschwerden) konnte röntgenologisch ein Bronchialcarcinom nachgewiesen werden, zu dieser Zeit hatten sich die neurologischen Symptome jedoch schon weitgehend zurückgebildet. Das entspricht auch den Beobachtungen aus der Literatur, daß der Verlauf der Polyneuropathie unabhängig von der Größe des Carcinoms ist. Im 2. Fall geht die neurologische Symptomatik dem Nachweis des Malignoms ein halbes Jahr voraus. Nur im 3. Fall wird das Carcinom vor Manifestwerden der neurologischen Beschwerden erkannt und behandelt, einen ähnlichen Fall beschreibt auch REISNER (94), bei dem der neurologische Symptomenkomplex erst drei Jahre nach erfolgter Operation auftritt. In unserem Fall muß allerdings berücksichtigt werden, daß der Entstehungsort des Carcinoms an der Nase für eine Früherkennung äußerst günstig lag. Alle drei Fälle zeigen jedoch, daß auch hierbei keinerlei Beziehung zwischen der Größe des Tumors und dem Einsetzen, dem Ausmaß und dem Verlauf der neurologischen Symptomatik besteht.

Wenn dieses Krankheitsbild beim Carcinom auch sehr selten ist, so ist seine Wichtigkeit zur Früherkennung des Carcinoms nicht zu unterschätzen. HADORN (55) spricht von den "Alarmsignalen bei Carcinomen der inneren Organe". Aus diesem Grunde ist eine genaue Differentialdiagnose gegenüber anderen Polyneuritisformen unbedingt notwendig. Hauptsächlich kommen toxische Formen (Arsen, Thallium, Alkohol, Blei), dystrophische (gastrogen, enterogen, hepatogen und Hungerdystrophien) und primär entzündliche Polyneuropathien in Frage. Weiter muß man an Metastasen im Bereich der Nervenwurzeln oder der anderen betroffenen Hirngebiete und an infiltrativ wachsende Tumoren außerhalb des Rückenmarks gedacht werden, die radiculäre Reizerscheinungen hervorrufen.

THEORIEN ÜBER DIE URSACHE

Über die Ursache für das Vorkommen von nichtmetastatischen neurologischen Komplikationen bei Neoplasmen sind viele Theorien aufgestellt worden, die alle bis heute noch rein hypothetischer Natur sind. Es sollen hier die häufigsten in der Literatur angegebenen Theorien kurz genannt werden, um die Schwierigkeiten der endgültigen Sicherung und die in Frage kommenden Möglichkeiten darzulegen.

1. Mikrometastasen konnten bisher nie nachgewiesen werden, daher wird dieses Krankheitsbild als nichtmetastatische den metastatischen gegenübergestellt. Trotzdem gibt es Autoren, die die Möglichkeit von Metastasen als Ursache der neurologischen Komplikation noch nicht außer acht lassen wollen.
2. Carcinotoxine: Bei der Forderung nach Carcinotoxinen müßte man eine Beziehung zwischen der Größe des Tumors und der Stärke der klinischen neurologischen Symptomatik herstellen können. Bis jetzt wurde aber von allen Autoren ausdrücklich auf die fehlende Relation hingewiesen, denn es kann auch bei einem makroskopisch sehr kleinen Carcinom zum Vollbild des neurologischen Krankheitsbildes kommen (BRAIN et al. (17); RUSSELL (104)). Außerdem fehlt eine vollständige Remission nach einer Operation.
3. Viraetiologie: Die Möglichkeit, ein Virus als Ursache anzusehen, wird von vielen Untersuchern aufgezeigt (HENSON et al. (60); BRAIN et al. (17); NEWMAN (80); BRAIN (15)). Als morphologisches Substrat geben die Autoren die Entzündungsherde in den Meningen und im Bereich der Gefäße des befallenen Gebietes im Zentralnervensystem an. BRAIN et al. (18) hielten diese Befunde für unspezifisch und für eine symptomatische Reaktion in Spielmeysers Sinn. HENSON et al. (60) führten als Gegenargument an, daß häufig auch bei Kleinhirnrindendegenerationen und Neuropathien auch dort solche Entzündungsherde vorhanden waren, wo keinerlei Anzeichen einer Degeneration zu sehen waren. Nach DOGSON et al. (39) ist gerade das Fehlen der Beziehung zwischen Tumorgöße und neurologischer Symptomatik und der fehlende Operationseffekt ein Beweis für die Viraetiologie bei manchen Formen. ALLOT et al. (2) stellten die Theorie auf, daß es vorwiegend beim "oat-cell" Bronchialcarcinom zu einer Überfunktion der Nebennierenhormone komme. Auch das halten DOGSON et al. (39) für einen Beweis ihrer Viraetiologie, da durch die Überfunktion der Nebennierenrinde die Immunität des Patienten herabgesetzt wird und er dadurch anfälliger gegen Infektionen wird. Das würde jedoch nur für die Fälle zutreffen, die ein Bronchialcarcinom haben, aus dem Literaturstudium geht aber hervor, daß sehr viele Encephaloneuromyopathien auch mit anderen Carcinomen und Systemerkrankungen gemeinsam vorkommen.

BRAIN et al. (20) weisen in diesem Zusammenhang auf 2 andere Erkrankungen hin, deren Aetiologie genauso im Dunklen liegt, deren Symptomatik aber der carcinomatösen Polyneuropathie sehr ähnelt (den gleichen Hinweis geben auch BECK et al. (11)). Sie zeigen die Ähnlichkeit zwischen der Kleinhirnrindendegeneration und Scarpie beim Schaf und Kuru beim Menschen. Bei allen diesen Erkrankungen stehen Entzündungserscheinungen im Vordergrund. BURNET (25) stellte folgende Hypothese auf: Die Kleinhirnrindendegeneration bei Kuru ist das Ergebnis einer Virusinfektion mit einem nachfolgenden Immunisierungsprozeß. Das Virus produziert Kleinhirnantigenzellen. Diese werden

früher oder später auf Zellen stoßen, die sie in pathologische Zellen umwandeln können, z. B. zu den Lymphoidzellen oder Astrogliazellen. Einmal begonnen wird dieser *circulus vitiosus* immer weiter laufen bis zur völligen Degeneration. Vorausgesetzt wird für diesen Gedankengang

- a) eine Infektion des Kleinhirns mit einem Virus und
- b) eine Mutation von gesunden Zellen in pathologische Formen. -

BRAIN et al. (20) fordern also für diese Theorie die Suche von Antigenen, die bei Seren von Patienten mit einer carcinomatösen Neuropathie in einer Komplementbindungsreaktion reagieren.

4. Antigen-Antikörper-Theorie:

Die Ursache für das Entstehen eines Tumors ist auch heute noch immer unbekannt. Man weiß jedoch, daß nicht nur ein Carcinotoxin, sondern immer mehrere der auslösende Faktor sind; es können zusammenwirken physikalische, chemische und biologische Noxen (PREHN (92)). Einige Ergebnisse haben gezeigt, daß die meisten, wenn nicht sogar alle Tumoren, ein tumorspezifisches Antigen besitzen. Die Tumoren scheinen in zwei verschiedene Antigenklassen zu zerfallen (PREHN (93)).

- 1) in die, die durch Viren verursacht werden und
- 2) in die, die durch physikalische oder chemische Noxen ausgelöst werden. Die Tumoren, die durch ein und dasselbe Virus ausgelöst worden sind, besitzen alle das gleiche Antigen (SJÖGREN (116)). Zwischen den Tumoren besteht eine Kreuzimmunität, d.h. wenn ein Tier eine Tumorart überstanden hat, dann ist es immun gegen alle Tumoren, die durch dasselbe Virus verursacht worden sind. Kreuzimmunität zu Tumoren anderer Ätiologie besteht selten oder nie. Die Tumoren, die durch eine physikalische oder chemische Noxe entstanden sind, sind in ihrer Antigenstruktur einzig. Kreuzimmunität untereinander besteht nur sehr schwach, selten oder garnicht (OLD et al. (84)), auch wenn 2 Tumoren im gleichen Tier, unter gleichen Bedingungen, und vom gleichen histologischen Typ ausgelöst werden, kommt es zu keiner Kreuzimmunität (GLOBERSON et al. (62)). Jeder dieser Tumoren kann gegen sich selbst, aber nicht gegen andere Tumoren immunisieren. Heute ist erwiesen, daß alle Tumoren Antigene besitzen (WEISS (127)), wenn gelegentlich auch nur in geringer Anzahl.

Ausgehend von dieser Konzeption untersuchte WILKINSON (128) als erster 1964 34 Seren von Patienten mit einer carcinomatösen Neuromyopathie, um eine mögliche Immunreaktion nachzuweisen. Diesen stellte er die Seren von Patienten ohne Carcinom mit einer Neuropathie, mit Carcinom und ohne Neuropathie und von Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen gegenüber. Von insgesamt 252 untersuchten Seren wiesen 5 organspezifische Antikörper auf, die positive Ergebnisse bei der Komplementbindungsreaktion gegen das gesamte

menschliche Gehirn brachten. Von diesen 5 Patienten hatten 4 eine sensorische carcinomatöse Neuropathie. Die Titer lagen zwischen 1/512 und 1/32. Der 5. Patient hatte eine carcinomatöse Polyneuritis mit proximaler Myopathie. 4 Patienten hatten ein Bronchialcarcinom, die Gegenreaktion mit Bronchialcarcinomgewebe und dem Serum dieser Patienten war negativ. Bei 2 der 4 Patienten konnte auch im Liquor eine positive Komplementbindungsreaktion nachgewiesen werden, die jedoch niedriger als die Werte im Serum lag. Bei keinem der Patienten mit einem negativen Serumergebnis zeigten sich bei der Komplementbindungsreaktion des Liquors positive Ergebnisse.

Bei einer genauen Prüfung der Ergebnisse fand WILKINSON (128) heraus, daß sich die Komplementbindungsreaktion mit allen Hirnteilen, dem Rückenmark und den Hinterwurzeln ausführen ließ. Mit Extrakten von peripherem Nervengewebe waren die Ergebnisse negativ. Bei einem Vergleich zwischen weißem und grauem Hirngewebe zeigte sich, daß der Titer bei der grauen Substanz höher lag als bei der weißen. Die gleichen Ergebnisse erzielte WILKINSON (128) mit Foetalhirn, Kückenembryonen- und Meerschweinchengehirnen. Er schließt daraus, daß dieser Antikörper wohl organ-, nicht jedoch artspezifisch seien.

Im Jahre 1965 untersuchten WILKINSON et al. (129) dieselben 5 Seren, die mit der Komplementbindungsreaktion positive Ergebnisse aufgewiesen hatten, nochmals mit der Immunofluoreszenzmethode. Die Autoren wollten mit dieser neuen Methode die gefundenen Ergebnisse nochmals beweisen, vor allem aber versuchen, damit anatomisch die Stellen zu lokalisieren, an denen die Antikörper im Gehirn liegen.

Von den 5 positiven Seren waren in diesem neuen Versuch nur 3 sicher positiv und eins schwach positiv. Außerdem lagen die Titer, die man bei der Komplementbindungsreaktion erhalten hatte, höher als die bei der Fluoreszenzmethode. Niedrige Titer im Serum und im Liquor wurden mit der Fluoreszenzmethode überhaupt nicht erfaßt. Die Autoren schlagen deswegen vor, für die Suche von Antikörpern nur die Komplementbindungsreaktions-Methode zu nehmen, da diese hierfür empfindlicher sei. Den großen Vorteil, den die Fluoreszenzmethode bietet, ist, daß eine genaue Lokalisation des Antigens im Gehirn möglich ist.

Bei den positiven Seren fand sich Fluoreszenz in Form von Körnchen im gesamten Cytoplasma der Nervenzellen, mit Ausnahme des Kernes, aber besonders dicht um den Kern. Im Kontrollversuch mit normalem Serum zeigte sich eine gleichmäßige Fluoreszenz ohne Lokalisation in Körnern. Dasselbe Fluoreszenzmuster erhält man bei Vergleichen mit anderen Hirnteilen. Nur bei den Purkinjezellen des Kleinhirns fand man eine gleichmäßige unspezifische Fluoreszenz und nur einen geringen Unterschied

zwischen positiven Seren und Kontrollen.

Die Fluoreszenz bei positiven Seren konnten WILKINSON et al. (129) bis zu einer Verdünnung von 1 : 16 nachweisen. Bei mit Methanol fixiertem Hirngewebe fanden die Autoren lediglich eine diffuse Fluoreszenz der Neuronen und keine Körnchenfärbung. Daraufhin wird vorgeschlagen, nur noch unfixiertes Material zu nehmen. Die höheren Komplementfixationstitere, die man mit grauer Substanz erhält als mit weißer und die positive Komplementfixationsreaktion mit foetalem Gehirn (WILKINSON (128)) stimmen mit einer Lokalisation des Antigens in den Neuronen überein, wie jetzt durch die Fluoreszenzmethode bewiesen worden ist.

Der Autor hat auch das Fluoreszenzbild bei dieser Erkrankung mit dem verglichen, das er mit hochgereinigten γ -G-Globulinen bekam, da es dasselbe war, schließt er daraus, daß das γ -G-Globulin ein spezifischer Antikörper sei.

Bis heute konnte kein Autor bei experimentellen Autoimmunisationen mit Hirn beim Tier Antikörper gegen Neuronen nachweisen. Nur gegen das Mark im Hirn. BAUTNER et al. (10) fanden eine Körnelung der Markscheide bei der Fluoreszenzmethode. Durch den Nachweis mit der Fluoreszenzmethode ist es jetzt auch gelungen, zu beweisen, daß die carcinomatöse Neuropathie nicht identisch ist mit der experimentellen allergischen Encephalitis, da die Antigene der carcinomatösen Neuropathie Antikörper gegen neuronales Gewebe hervorrufen, bei der experimentellen allergischen Encephalomyelitis die Antikörper aber gegen die Markscheiden und Schwannschen Zellen gerichtet sind.

Soweit sind die Forschungen über die Antigen-Antikörper-Theorie bis heute gediehen, und man sollte versuchen, bei jedem Patienten mit einer carcinomatösen Polyneuropathie im Serum und Liquor Antikörper nachzuweisen.

5. Ernährungsstörungen:

DENNY-BROWN (38); LEIDH et al. (71) und HENSON (60) weisen auf die Möglichkeit hin, daß es bei diesem Krankheitsbild durch Vitaminmangel oder andere Ernährungsstörungen, die durch den Tumor hervorgerufen werden können, zu den neurologischen Ausfallserscheinungen kommen kann. Als Beispiel führen sie die Purkinjezellen bei der Kleinhirnrindendegeneration an. Bei diesen Zellen ist ja bekannt, daß sie durch geringe Störungen (z. B. Sauerstoffmangel) verletzt werden können und zu Grunde gehen. Aber für diese Theorie fordern BRAIN et al. (17) eine Beziehung zwischen der Größe des Tumors und der neurologischen Symptomatik, eventuell auch noch ein Ansprechen auf die gelegentlich versuchte Vitamintherapie. Außerdem sind Fälle beschrieben worden, bei denen im letzten Stadium der Grundkrankheit mit ausgeprägter Cachexie die neurologischen Ausfallserscheinungen zurückgegangen sind.

Diese und noch andere Theorien sind, wie eingangs erwähnt, noch rein hypothetischer Natur. Endgültig wird diese Problematik wohl erst nach der Klärung der Ursachen des Grundleidens gelöst werden, obwohl bis jetzt die Antigen-Antikörper-Theorie den geforderten Grundvoraussetzungen am ehesten entspricht.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß bei allen malignen Geschwülsten neben der metastatischen auch nichtmetastatische Komplikationen von Seiten des Zentralnervensystems bekannt sind. Bei den nichtmetastatischen Formen unterscheiden wir die multifocale progrediente Leucoencephalopathie, die Kleinhirnrindendegeneration, die Encephalomyopathie und die myasthenische Form. Es wurde versucht, die einzelnen Arten an Hand von den in der Literatur beschriebenen Fällen und Beobachtungen klinisch und pathologisch-anatomisch zu beschreiben. Im Anschluß daran wurden drei Fälle aus der Münchner Universitätsnervenklinik mitgeteilt, die an einer nichtmetastatischen Polyneuropathie bei einem Carcinom litten.

Aus allen in der Literatur veröffentlichten Arbeiten geht hervor, daß über die Ursache dieser Komplikation noch völliges Dunkel herrscht. Warum sie gerade vorwiegend beim Bronchialcarcinom auftreten, warum nur in 1 - 2 % der Fälle, warum sie meistens Monate bis Jahre vor Manifestwerden des Tumors beginnen und warum die Tumoren in diesen Fällen zu auffallend geringer Metastasierung neigen, das alles sind Fragen, die bis heute noch nicht endgültig und befriedigend gelöst worden sind. Es gibt zwar Theorien über die Ursache dieses Krankheitsbildes, von denen die wichtigsten auch in dieser Arbeit angeführt sind, aber diese sind heute noch alle hypothetischer Natur. Wahrscheinlich wird es zu einer endgültigen Lösung erst dann kommen, wenn wir die Ursache der Tumor- bzw. der Carcinomentstehung kennen und verstehen.

Eines ist an diesem Krankheitsbild, das an sich sehr selten ist, aber wichtig, und das ist die Möglichkeit einer Früherkennung eines Malignoms. Von allen Autoren wird daher gefordert, bei allen Patienten über 50 Jahren, die an einer neurologischen Symptomatik ohne nachweisbare Ursache erkrankt sind, eine ganz intensive Tumorsuche einzuleiten, damit eventuell noch ein operativer oder radiologischer Eingriff in das Tumorgeschehen möglich ist.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor
Dr. E. Frick für die Überlassung des Themas
und seine freundliche Unterstützung danken.

LITERATUR

1. AGUAYO, A., THOMPSON, D. W. Multiple myeloma with polyneuropathy and HUMPHREY, J. G. :
J. Neurol., Neurosurg., Psychiat. 27, 562 (1964).
2. ALAJOUANINE, T.,
BERTRAND, I. et SAMSON, M. : Deux observations anatomocliniques de neuropathie cancéreuse.
Rev. Neurol. 106, 318 (1962).
3. ALESSI, D. : Riv. Pat. nerv. ment. 55, 148 (1940).
4. ALVORD, E. C. jr. : Brain antigens and antibodies: the possible relationship between carcinomatous and experimental allergic neuro-encephalomyelitides.
in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr. : The remote effects of cancer on the nervous system; Grune & Shatton, New York, London 1964.
5. ASK-UPMARK, E. and MEURLING, S. : On the presence of a deficiency factor in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis.
Acta med. scand. 152, 217 (1955).
6. ASK-UPMARK, E. : Amyotrophic lateral sclerosis observed in 5 persons after gastric resection.
Gastroenterology 15, 257 (1950).
7. ASTRÖM, K. E., MANCALL, E. L. and RICHARDSON, E. P. jr. : Progressive multifocal leucoencephalopathy. A hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukemia and Hodgkin's disease.
Brain 81, 93 (1958).
8. AUTH, T. L. and CHODOFF, P. : Transient cerebellar syndrome from extra-cerebellar carcinom.
Neurology 7, 370 (1957)
9. BARRAQUER-BORDAS, L. et LOWENTHAL, A. : Le syndrome cérébelleux préterminal des carcinoses.
Mschr. Psychiat. Neurol. 125, 239 (1953).

11. BECK, D.P.M. and PARRY, H.P. : Brain 87, 153 (1964)
12. BEZECNY, R. :
Dermatomyositis.
Arch. Derm. Syph. 171, 242 (1935).
13. BOCAIN, J.J. and ZEALER, D.S. : Subacute cerebellar degeneration
associated with bronchiogenic carcinoma.
Calif. Med. 87, 37 (1957).
14. BORELLI, V.M. and KEEN, H. : Bronchial neoplasm with myasthenia.
Lancet I, 315 (1954)
15. BRAIN, R. :
The neurological complications of
neoplasm.
Lancet I, 179 (1963)
16. BRAIN, R., CROFT, P.B. and
WILKINSON, M. : Motor neurone disease as a manifestation
of Neoplasm (with a note on the course
of classical motor neurone disease).
Brain 88/III, 479-500 (1965)
17. BRAIN, R. and HENSON, R.A. : Neurological syndromes associated with
carcinoma.
Lancet II, 971 (1958)
18. BRAIN, W.R., DANIEL, P.M. and
GREENFIELD, J.G. : Subacute cortical cerebellar degeneration
and its relation to carcinoma.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 14, 59
(1951).
19. BRAIN, R. and WILKINSON, M. : Subacute cerebellar degeneration associ-
ated with neoplasms.
Brain 88, 465-478 (1965)
20. BRAIN, R. and WILKINSON, M. : Subacute cerebellar degeneration in patients
with carcinoma.
in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr. :
The remote effects of cancer on the nervous
system; Grune & Shatton, New York,
London 1964.
21. BROUWER, B. :
Beitrag zur Kenntniss der chronischen diffu-
sen Kleinhirnerkrankungen.
Neurol. Zentralbl. 38, 674 (1919).

22. BROUWER, B. and SCHLESINGER, F. G. : Carcinoma ovarii and cerebellar degeneration.
Proc. kon. akad. Wet. 50, 1329 (1947).
23. BROWN, I. A. : Chronic mercurialism; cause of clinical syndrome of amyotrophic lateral sclerosis.
A. M. A. Neurol. Psychiat. 72, 674 (1954)
24. BUCHANAN, A. R. , OVERHOLT, L. C. and NEUBÜRGER, K. T. : Parenchymatous cortical cerebellar atrophy associated with Pick's disease.
J. Neuropath. 6, 152 (1947)
25. BURNET, F. M. : Lancet I, 1141 (1965)
26. CAMERON, D. G. , HOWELL, D. A. and HUTCHINSON, J. L. : Acute peripheral neuropathy in Hodgkin's disease. Neurology 8, 575 (1958)
27. CANAK, S. JANTSCH, H. , KUCHER, R. , LILL, H. , PATEISKY, K. und STEINBREITNER, K. : Zur Kenntnis der Neuropathia carcinomatosa mit myasthenischem Syndrom.
Anästhesist 13, 65 (1964)
28. CASPER, J. : Toxische Kleinhirnatrophie bei Brustkrebs.
Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 58, 854 (1929)
29. DEL CASTILLO, J. and KATZ, B. : Quantal components of the end-plate potential.
J. Physiol. (Lond.) 124, 560 (1954).
30. CAVANAGH, J. B. , GREENBAUM, D. , MARSHALL, A. H. E. and RUBINSTEIN, L. J. : Cerebral demyelination associated with disorders of the reticulo-endothelial system.
Lancet II, 524 (1959).
31. CHARATAN, F. B. and BRIERLEY, J. B. : Mental disorder associated with primary lung carcinoma.
Brit. med. J. 1, 765 (1965)
32. CHARLIN, A. and BRUNSCHWIG, R. : Pseudosyndrome de sclérose latérale amyotrophique consécutif à une intoxication par le triorthocrèsylphosphate.
Rev. neurol. 80, 68 (1948)
33. CROFT, P. B. , HENSON, R. A. URICH, H. and WILKINSON, P. C. : Sensory neuropathy with bronchial carcinoma. A study of 4 cases, showing serological abnormalities. Brain 88, 501-514 (1965).

34. CROFT, P. B. and WILKINSON, M. :
Carcinoma of the lung and carcinoma of the breast.
Lancet I, 184 (1963).
35. CROFT, P. B. and WILKINSON, M. :
The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma.
Brain 88, III, 427-434 (1965)
36. CROFT, P. B. and WILKINSON, M. :
The incidence of carcinomatous neuromyopathy with special reference to lung and breast carcinoma.
in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr. : The remote effects of cancer on the nervous system; Grune & Shatton, New York, London 1964.
37. DEEP, W. D. , FRAUMENI, J. F. , TASHIMA, C. K. and McDIVITT, R. :
Leucoencephalopathy and dermatomyositis in Hodgkin's disease, a case report.
Arch. intern. Med. 113, 635 (1964)
38. DENNY-BROWN, D. :
Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 11, 73 (1948)
39. DOGSON, M. C. H. and HOFFMANN, H. L. :
Sensory neuropathy associated with carcinoma of the oesophagus. Report of a case.
Ann. int. Med. 38, 130 (1953)
40. O' DOHERTY, D. S. :
The amyotrophic lateral sclerosis syndrome.
Dis. Nerv. Syst. 22, 305 (1961)
41. DOLMAN, C. L. and CAIRUS, A. R. M. :
Leucoencephalopathy associated with Hodgkin's disease.
Neurology (Minneapolis) 11, 349-353 (1961).
42. Mc DONALD, W. J. :
Cortical cerebellar degeneration with ovarian carcinoma.
Neurology 11, 328 (1961).
43. DOWNIE, A. W. :
Subacute cerebellar atrophy following carcinoma of the ovaries,
Proc. roy. Soc. Med. 48, 181 (1955).
44. DYCK, P. J. , BAILEY, A. A. and OLSZEWSKI, J. :
Carcinomatous neuromyopathy.
Canad. med. Ass. J. 79, 913 (1958)

45. EATON, L. M. and LAMBERT, E. H. : Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit.
J. A. M. A. 163, 1117 (1957).
46. ELKINGTON, J. S. C. : Discussion; Recent work on the peripheral neuropathy.
Proc. roy. Soc. Med. 45, 661 (1952)
47. ERBSLÖH, F. : Veränderungen des Zentralnervensystems bei Erkrankungen des Magen-Darmtraktes und der Bauchspeicheldrüse.
In LUBARSCH, O., HENKE, F. und RÖSSLE, R. Hb. d. spez. pathol. Anat. und Hist.; Band 13/II, Teil B.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958, S. 1699
48. FISHER, C. M., WILLIAMS, H. W. and WING, E. S. jr. : Combined encephalopathy and neuropathy with carcinoma.
J. Neuropath. exp. neurol. 20, 535 (1961)
49. FLAMMER, R. und WEGMANN, T. : Klinischer Beitrag zum Begriff der Polyradiculitis.
Schweiz. med. Wschr. 48, 1676-1684 (1964)
50. GALLAI, M., ECHARDT, A. and AMBROZY, G. : A case of Hodgkin's disease with concomitant progressive multifocal leucoencephalopathy.
Psychiat. Neurol. (Basel) 145, 356 (1963)
51. GARLAND, L. H., COULSON, W. and WALLIN, E. : Growth of bronchial carcinoma.
Cancer 16, 694-707 (1963)
52. GLOBERSON, A. and FELDMAN, M. : Antigenic specificity of benzo(a)pyrene-induced sarcoms.
J. Nat. Cancer Inst. 32, 1229 (1964)
53. MCGOVERN, G. P., MILLER, D. H. and ROBERTSON, E. E. : A mental syndrome associated with lung carcinoma.
Arch. neurol. Psychiat. 81, 341 (1959)
54. GREENFIELD, J. G. : Subacute spino-cerebellar degeneration occurring in elderly patients.
Brain 57, 161 (1934)

55. HADORN, W. :
Alarmsignale bei Karzinomen der inneren Organe.
Med.Klinik 57, 2165 (1962)
56. HASSIN, G. B. and
SINGER, H. D. :
Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 8, 155 (1922)
57. HEADINGTON, J. T. and
UMIKER, W. O. :
Progressive multifocal leucoencephalopathy. Neurology (Minneap.) 12, 434 (1962)
58. HEATHFIELD, K. W. G. and
WILLIAMS, J. R. B. :
Peripheral neuropathy and myopathy associated with bronchiogenic carcinoma. Brain 77, 122 (1954).
59. HENSON, R. A. sen.,
HOFFMAN, H. L. and
URICH, H. :
Encephalomyelitis with carcinoma. Brain 88/III, 449-464 (1965)
60. HENSON, R. A., RUSSELL,
D. R. and WILKINSON, M. :
Carcinomatous neuropathy and myopathy. A clinical and pathological study. Brain 77, 82 (1954)
61. HUMPHREY, J. G. and
SHY, G. M. :
Arch. Neurol., Chicago 6, 339 (1962)
62. HUTCHINSON, E. C.,
LEONHARD, B. J.,
MAUDSLEY, C. and
YATES, P. O. :
Neurological complications of the reticuloses. Brain 81, 75 (1958)
63. JEWESBURY, E. C. O. :
Carcinomatous neuropathy. Proc. roy. Soc. Med. 52, 479 (1959)
64. KENNARD, M. A. :
Proc. k. Akad. Wet. 38, 544 (1935)
65. KÖRNEY, S. :
Dtsch. Z. Nervenheilk. 144, 241 (1937)
66. KORTING, G. W. :
Zur sogenannten carcinomatösen Neuro-pathie. Med. Welt 19, 1053-1057 (1963)
67. LAMBERT, E. H., ROOKE, E. D.
EATON, L. M. and
HODGSON, C. H. :
In Myasthenia gravis. H. R. Viets, Springfield 1961
68. LAMBERT, E. H. and
ROOKE, E. D. :
Myasthenic state and lung cancer. in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr. : The remote effects of cancer on the nervous system; Grune & Shatton, New York, London 1964

69. LAWLER, K.M. :
zit. nach RICHARDSON, E. P. :
Progressive multifocal leukoencephalopathy.
in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr. : The remote effects of cancer on the nervous system; Grune & Shatton, New York, London 1964
70. LEA, A.J. :
A survey of 501 cases of bronchiogenic carcinoma.
Thorax 7, 305 (1952).
71. LEIGH, R.D. and MEYER, A.J. :
Degeneration of granular layer of cerebellum.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 12, 287-296 (1949)
72. LENNOX, B. and PRICHARD, S. :
The association of bronchial carcinoma and peripheral neuritis.
Quart.J. Med. 19, 97 (1950)
73. LHERMITTE, J. :
L'astasia-abasie cérébelleuse par atrophie vermienne chez le vieillard.
Rev. Neurol. 38, 313 (1922)
74. LLOYD, O.C. and URICH, H. :
Acute disseminated demyelination of the brain associated with lymphosarcoma.
Lancet II, 529 (1959)
75. MUNCH-PETERSEN, C.J. :
Acta Psychiat., Kbh. Suppl. 46, 213 (1947)
76. MURRI, A. :
Riv. crit. Clin. med. 1, 593 (1910)
77. NEUBÜRGER, K. :
Über Hirnveränderungen nach Alkoholmißbrauch (unter Berücksichtigung einiger Fälle von Wernickescher Krankheit mit anderer Ätiologie).
Z. Neurol. 135, 159-209 (1931)
78. NEUBÜRGER, K. :
Z. Neurol. 139, (1932)
79. NEUBÜRGER, K. :
Über die nichtalkoholische Wernickesche Krankheit, insbesondere über ihr Vorkommen beim Krebsleiden.
Z. Neurol. 68 (1936)

80. NEWMAN, M.K. and Neuropathies and Myopathies associated with occult malignancies.
J. A.M. A. 19, 575-577 (1964)
81. NONNE, M.: Neurol. Zbl. 19, 188 (1964)
82. NORRIS, F.H. and ENGEL, W.K.: Carcinomatous amyotrophic lateral sclerosis.
in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr.: The remote effects of cancer on the nervous system; Grune & Shatton, New York, London 1964
83. NORRIS, F.H.,
RUDOLF, J.H. and
BARNEY, M.O.: Carcinomatous neuropathy. Rare complications of cancer of the cervix uteri.
Neurology 14, 202-205 (1964)
84. OLD, L.J. and BOYSE, E.A.: Immunology and experimental tumors.
Ann.Rev. Med. 15, 167 (1964)
85. OPPENHEIM, H.: Charité Ann. 13, 335 (1888)
86. OSSERMANN, K.E.: Myasthenia gravis.
Grune & Shatton, New York-London, 1958, 263.
87. OTSUKA, M. and ENDO, M.: The effect of guanidine on neuromuscular transmission.
J. Pharm.Exp. Therap. 128, 273 (1960)
88. PARKER, H.L. and
KERNOHAN, J.W.: Brain, 56, 191 (1933)
89. PENTSCHEW, A.: Mangelzustände.
In W. SCHOLZ' Hdb. d. spez. pathol. Anat. und Histol.
Bd. 13/II, Bandteil B.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958, 2503.
90. PETERS, G.: Die anatomischen Veränderungen bei den degenerativen Erkrankungen des Nervensystems und den Psychosen.
In STAEMMLER's Lehrbuch der spez. pathol. Anat. 11./12. Aufl. Bd. III, Teil 2 593.
Walter De Gruyter & Co., Berlin 1961

91. PETERS, G.: Die Veränderungen des Zentralnervensystems bei anderweitigen körperlichen Erkrankungen, sowie nach chemischen und physikalischen Einwirkungen.
In M. STAEMMLER's Lehrbuch der spez. pathol. Anat.
11./12. Aufl., Bd. III, Teil 2, 691-748
Walter De Gruyter & Co., Berlin 1961
92. PREHN, R. T.: Effects of carcinogens on normal cells.
in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr.:
The remote effects of cancer on the nervous system.
Grune & Shatton, New York, London 1964.
93. PREHN, R. T.: Immun response in Cancer.
in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr.:
The remote effects of cancer on the nervous system;
Grune & Shatton, New York, London 1964
94. REISNER, H. und SUMMER, K.: Die karzinomatöse Neuropathie.
Wien. klin. Wschr. 76, 153-158 (1964)
95. RICHARDSON, E. P. jr.: Progressive multifocal leucoencephalopathy.
New England J. Med. 265, 815 (1961)
96. RICHARDSON, E. P. jr.: Progressive multifocal leucoencephalopathy.
in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr.:
The remote effects of cancer on the nervous system; Grune & Shatton, New York, London 1964
98. RICHWIEN, R.: Zur metacarcinomatösen Neuromyopathie beim kleinzelligen Bronchuscarcinom.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 187, 539-547 (1965)
99. ROOKE, E. D., LAMBERT, E. H., HODGSON, C. H. and EATON, L. M.: Myasthenia gravis and malignant intrathoracic tumors.
Trans. Amer. Neurol. Assoc. 24 (1958)
100. ROOKE, E. D., EATON, L. M., LAMBERT, E. H. and HODGSON, C. H.: Myasthenia and malignant intrathoracic tumor.
Med. Clin. North. Amer. 88, 977 (1960)

101. ROWLAND, L. P. and SCHNECK, S. A. : Neuromuscular disorders associated with malignant neoplastic disease.
J. chron. Dis. 16, 777-795 (1963)
102. ROWLAND, L. P. and SCHOTTLAND, D. L. : Neoplasms and muscle disease.
in BRAIN, R. and NORRIS, F. jr. :
The remote effects of cancer on the nervous system;
Grune & Shatton, New York, London 1964.
103. RUSHTON, D. J. : Peripheral sensorimotor neuropathy associated with a localized myeloma.
Brit. Med. J. 2, 203-205 (1965)
104. RUSSEL, D. S. : In VAN BOGAERT, L. , RADERMECKER, J. , HOGAY, J. and LOWENTHAL, A. :
Encephalitides, 131-135
Elsevier, Amsterdam 1961
105. SCHERBEL, A. L. : Association of certain connective tissue syndromes and malignant disease;
Scientific exhibition.
A. M. A. annual convention, Atlantic City 1963
107. SCHROEDER, A. H. und KIRSCHBAUM, W. : Z. ges. Neurol. Psychiat. 114, 681 (1928)
108. SCHUERMAN, H. : Zur Klinik und Pathogenese der Dermatomyositis.
(Polymyositis)
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 178, 414 (1939)
109. SCHUERMAN, H. : Maligne Tumoren bei Dermatomyositis und progressiver Sklerodermie.
Arch. Derm. Syph. (Berl.) 192, 575 (1951)
110. SCHUERMAN, H. : Dermatomyositis.
Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. 10, 427 (1958)
111. SHAFAR, J. : Lancet I, 109 (1954)
112. SHY, G. M. : The late onset myopathy.
Wld. Neurol. 3 149 (1962)
113. SHY, G. M. and SILVERSTEIN, I. : A study of the effects upon the motor unit by remote malignancy.
Brain 88/III, 515-528 (1965)

114. SIBLEY, W. A. and WEISBERGER, A. S. :
Demyelinating disease of the brain in chronic lymphatic leukemia. Occurrence of a case in the husband of a patient with multiple sclerosis. Arch. Neurol. 5, 300 (1961)
115. SIMPSON, J. A. :
Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scot. Med. J. 5, 419 (1960)
116. SJÖGREN, H. O. :
Studies on specific transplantation resistance to polyoma virus-induced tumors. J. Nat. Cancer Inst. 32, 661-645 (1964)
117. SMITH, J. L. :
Progressive multifocal leucoencephalopathy. Arch. Ophthalmol. 62, 828 (1959)
118. SMITH, W. T. and WHITEFIELD, A. G. W. :
Malignant sensory neuropathy. Lancet I, 282 (1955)
119. STERTZ, G. :
Polymyositis. Berl. klin. Wschr. 53, 489 (1916)
120. SWAHN, C. H. J. and WAHRTON, B. A. :
Polyneuritis and renal carcinoma. Lancet II, 383-384 (1963)
121. UEHLINGER, E. :
Regensburg. Zbl. Ärztl. Fortbildg. 5, 1 (1957)
122. VICTOR, M. and ADAMS, R. D. :
The effect of alcohol on the nervous system. Res. Publ. Assoc. Neur. Ment. Dis. 32, 527 (1953)
123. VICTOR, M., ADAMS, R. D. and MANCALL, E. L. :
Arch. Neurol., Chicago 1, 579 (1959)
124. VICTOR, M., BANKER, B. Q. and ADAMS, R. D. :
The neuropathy of multiple myeloma. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 21 73 (1958)
125. WEBER, F. P. and HILL, T. R. :
Complete degeneration of posterior columns of spinal cord with chronic polyneuritis in case of widespread carcinomatous disease elsewhere. J. Neurol. Psychopath. 14, 57 (1933)

126. WECHSLER, I. P. ,
SAPIRSTEIN, M. R. and
STEIN, A. :
Primary and symptomatic amyotrophic
sclerosis.
Amer. J. Med. Sci. 208, 70 (1944)
127. WEISS, D. W. , FAULKING,
and DE OME, K. B. :
Acquisition of heightened resistance and
susceptibility to spontaneous mouse
mammary carcinomas in the original
host.
Cancer Res. 24, 723 (1964)
128. WILKINSON, P. C. :
Serological findings in carcinomatous neuro-
myopathy.
Lancet I, 1301 (1964)
129. WILKINSON, P. C. and
ZEROMSKI, J. :
Immunofluorescent detection of antibodies
against neurones in sensory carcinomatous
neuropathy.
Brain 88/III, 529-538 (1965)
130. WINKELMANN, N. W. and
MOORE, M. T. :
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 45,
304 (1941)
131. WISE, R. P. and Mc. DERMOT, V. :
A myasthenic syndrome associated with
bronchial carcinoma.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 25,
31 (1962)
132. WYBORN-MASON, R. :
Bronchial carcinoma presenting as poly-
neuritis.
Lancet I, 203 (1948)
133. ZÜLCH, K. J. :
Über die anatomische Stellung der Kleinhirn-
rindendegeneration und ihre Beziehung
zur Nonne-Marièschen Krankheit.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 159, 501 (1948) .

LEBENS LAUF

Am 19. November 1938 wurde ich, Urda Niethardt, geb. Künzle, als Tochter des Arztes Dr. Helmut Künzle und seiner Ehefrau Käte, geb. Brümmel, in Groß-Kuhren geboren.

Nach sechs Volksschuljahren in Grömitz/Holstein, nach vier Jahren an der Außenstelle Cismar der Freiherr-vom-Stein-Schule/Oldenburg und nach drei Jahren am Gymnasium am Falkenplatz in Lübeck wurde mir am 18. Februar 1958 dort das Zeugnis der Reife zuerkannt.

Im Sommersemester 1958 begann ich mein Medizinstudium. Während der fünf vorklinischen Semester war ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg im Breisgau eingeschrieben und legte dort am 13.10.1960 die ärztliche Vorprüfung ab.

Die sechs klinischen Semester studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München vom Wintersemester 1960/61 bis zum Sommersemester 1963 und bestand am 18. Dezember 1963 dort das medizinische Staatsexamen.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 8 Monate auf der chirurgischen und 4 Monate auf der Anästhesie-Abteilung des Krankenhauses München-Nymphenburg, 6 Monate an der II. Medizinischen Klinik der Universität München, 4 Monate an der I. Frauenklinik und 2 Monate in der Anaesthesie-Abteilung der Neurochirurgischen Klinik der Universität München.

Am 31. Dezember 1965 wurde mir vom Bayerischen Staatsministerium des Inneren die Bestallung als Arzt erteilt. Seither bin ich auf der Anaesthesie-Abteilung der Neurochirurgischen Klinik der Universität München tätig.

